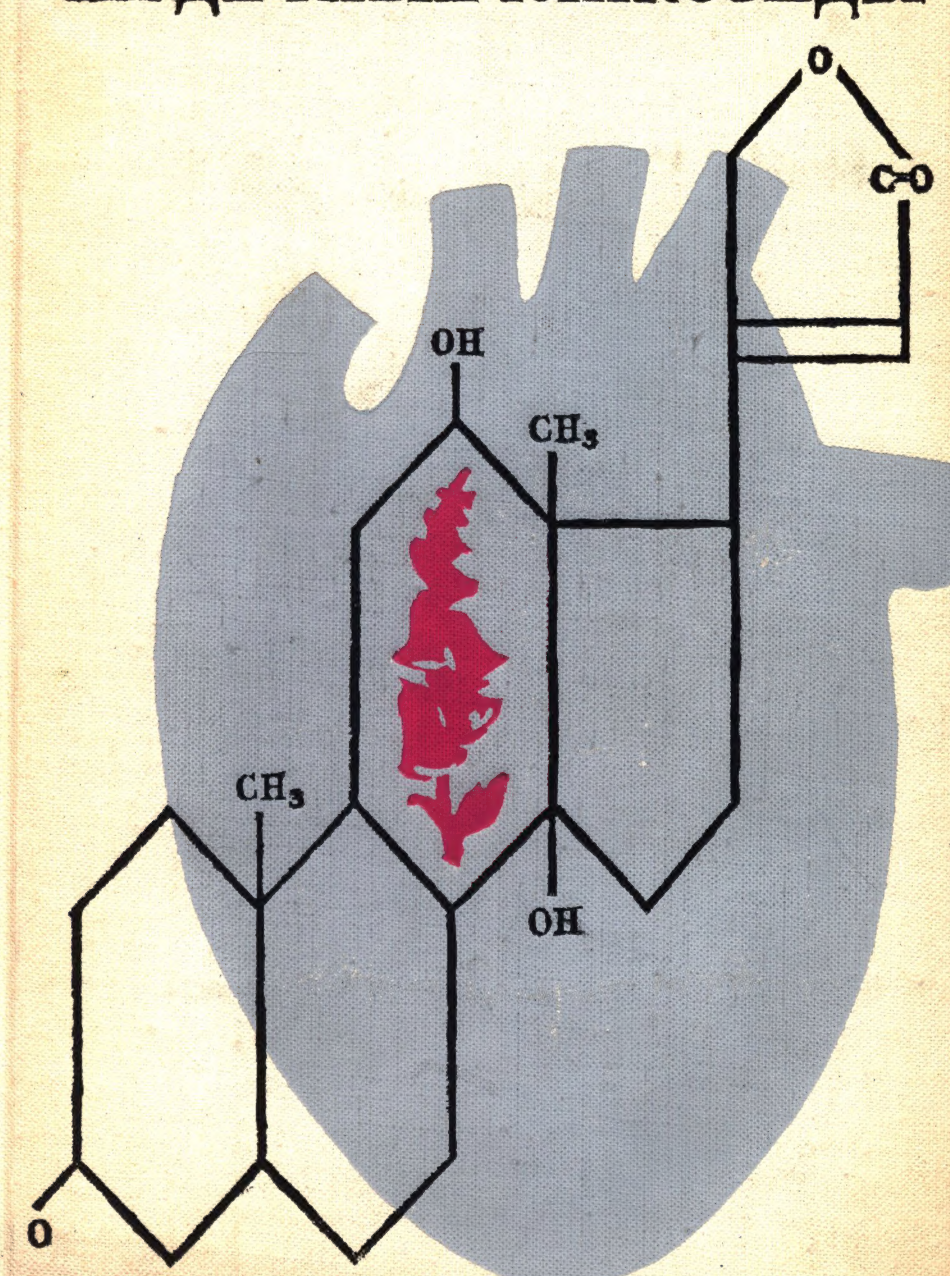
Б.Е. ВОТЧАЛ, М.Е. СЛУЦКИЙ

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ



АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

Б. Е. ВОТЧАЛ , М. Е. СЛУЦКИЙ

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

МОСКВА · «МЕДИЦИНА» · 1973

УДК 615.22 : 547.918

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ
ПРИ ПРЕЗИДИУМЕ АМН СССР

Монография отражает достижения клинической фармакологии и фармакотерапии сердечными гликозидами, занимающими основное место в лечении недостаточности кровообращения. Приводятся данные о влиянии сердечных гликозидов на основные функции здорового и «недостаточного» сердца, а также на регионарный кровоток (главным образом, коронарный). Дан анализ возможных интимных механизмов их положительного инотропного действия на миокард. Много внимания уделено вопросам современной тактики дозирования сердечных гликозидов. Новые количественные понятия (полная доза действия, коэффициент суточной элиминации и др.) помогают более рационально провести лечение и избежать ошибок при замене одного препарата другим. Большое практическое значение имеют обсуждаемые в книге клинические и инструментальные критерии достигнутого уровня дигитализации, особенно в неотложных случаях сердечной недостаточности. Рассмотрены причины повышения чувствительности к токсическому эффекту сердечных гликозидов и тесно связанные с ними вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения интоксикации дигиталисом. Целая глава посвящена принципам и методам сравнительной оценки новых сердечных гликозидов в клинических условиях. Авторы предлагают метод клинической стандартизации, позволяющий получить информацию об основных количественных параметрах нового препарата на небольшом контингенте больных.
Издание предназначено для терапевтов, педиатров, инфекционистов, хирургов, а также фармакологов.

For Summary see page 198.

В $\frac{0532-295}{039\ (01)\ 73}$ 75—73

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на огромную и ни с чем не сравнимую роль кардиоактивных гликозидов наперстянки в лечении сердечной недостаточности, в отечественной литературе нет руководства, отражающего последние достижения клинической фармакологии и фармакотерапии сердечными гликозидами. Мы надеемся, что «Сердечные гликозиды» восполнят этот пробел.

Книга отражает десятилетний (1961—1970) клинический опыт лечения сердечными гликозидами более 600 больных с недостаточностью кровообращения, а также результаты исследований по клинической фармакологии этих средств, проведенных авторами с помощью электрокардиографической, баллистокардиографической, поликардиографической и ряда других методик.

В книге приводятся результаты современных биохимических и электрофизиологических исследований дигиталисного действия на миокард, в том числе на «клеточном уровне», обсуждаются возможные интимные механизмы положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов. На основании литературных данных и результатов собственных исследований нами выдвигается и обосновывается новое положение об отсутствии принципиального различия в инотропном эффекте гликозидов на здоровую и больную сердечную мышцу, что практически важно в решении вопроса о целесообразности профилактической дигитализации. Не менее важным в практическом отношении является обсуждаемый в книге вопрос относительно допустимости применения препаратов наперстянки для лечения сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца. Вопреки прежним представлениям, на основании клинических наблюдений и электрокардиографических исследований мы считаем, что ни стенокардия, ни инфаркт миокарда не являются противопоказанием для дигиталисной терапии.

Много места уделяется вопросам современной тактики дозирования кардиоактивных гликозидов. Новые количественные понятия (полная доза действия, коэффициент суточной элиминации и др.) помогают более рационально провести лечение как в период начальной дигитализации, так и при поддерживающей терапии. Знание основных количественных параметров кардиоактивных гликозидов позволяет избежать принципиальных ошибок и при замене одного препарата другим. Одновременно мы подчеркиваем исключительно важную роль индивидуального дозирования и детально обсуждаем тесно связанный с ним вопрос о критериях достигнутого уровня дигитализации (клинических и инструментальных). Особое практическое значение приобретают обсуждаемые методы определения уровня дигитализации в неотложных случаях сердечной недостаточности при подозрении на интоксикацию сердечными гликозидами. В подобных ситуациях большую практическую ценность, по нашему мнению, имеет предлагаемая нами проба с лимоннокислым натрием. Одна из глав книги посвящена очень важному для практического врача вопросу — клинике, диагностике и лечению дигиталисной интоксикации. По нашему опыту, совпадающему с современными литературными данными, истинное превышение дозы кардиоактивного препарата очень редко бывает причиной дигиталисной интоксикации. В подавляющем большинстве случаев ее возникновение связано либо с характером повреждения сердечной мышцы, либо с применением ряда других медикаментов, в первую очередь мочегонных средств. В связи с этим большой раздел этой главы посвящен выяснению факторов, способствующих развитию дигиталисной интоксикации, а также мерам, направленным к их устранению.

В книге мы не приводим все известные гликозиды (их более 350!) не только по техническим, но и по принципиальным соображениям. По нашему глубокому убеждению, неудовлетворительные результаты лечения сердечной недостаточности связаны не столько с недостаточной эффективностью отдельного препарата, сколько с недостаточным использованием его эффективности. Для проведения энергичного лечения с применением достаточно смелой и нешаблонной тактики достаточно иметь в терапевтическом арсенале небольшое количество гликозидов (по 1—2 из каждой группы), свойства которых, однако, хорошо известны врачу.

Результаты фармакологического эксперимента (биологическая титрация, валоризация) дают лишь ориентировочные сведения о возможной эффективности нового сердечного гликозида. В конечном счете его терапевтическая ценность определяется лишь после тщательной клинической апробации препарата. Принципам и методам сравнительной оценки новых сердечных гликозидов в клинических условиях (клинической стандартизации) посвящена VI глава книги. Предлагается метод клинической стандартизации, позволяющий получить информацию об основных количественных параметрах нового сердечного гликозида на небольшом контингенте больных.

Книга рассчитана на широкий круг практических врачей: терапевтов, педиатров, инфекционистов и хирургов. Мы надеемся, что наши данные по клинической фармакологии сердечных гликозидов смогут заинтересовать специалистов по экспериментальной фармакологии.

1 ГЛАВА

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА МИОКАРД

1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Сердечные гликозиды иногда называют гликозидами наперстянки. Хотя название это не совсем точно, оно отражает факт более раннего применения и изучения кардиоактивных веществ, полученных из наперстянки.

Наперстянка издавна (500—1200 гг. н.э.) использовалась в народной медицине как рвотное средство. К этому же периоду относится первое упоминание о наружном применении наперстянки при лечении периферических отеков (ирландский справочник «Mediggon midwai»). В 1542 г. Leonard Fuchs в своем учебнике по ботанике «De historia stirpium» впервые описал и зарисовал наперстянку, дав ей латинское название «Digitalis purpurea». В 1775 г. Э. Дарвин — дед знаменитого Чарлза Дарвина — опубликовал две работы, в которых описал 6 случаев успешного лечения «сердечной водянки» препаратом из «свежих стеблей» наперстянки, применявшимся еще его отцом. Через 10 лет опубликовал свою замечательную работу английский ботаник, физиолог и практический врач Withering. Небольшая брошюра «Сообщение о наперстянке и о некоторых лечебных сторонах ее действия: заметки из практики при лечении отеков и некоторых других заболеваний» стала классическим трудом и не потеряла своего практического значения и до настоящего времени. Интересна история открытия лечебного действия наперстянки.

Осмотрев пожилую крестьянку и считая ее безнадежно больной, Withering очень удивился, когда через несколько недель узнал о ее выздоровлении. Больную лечила знахарка набором из 20 трав. Изучив травы, как ботаник Withering пришел к выводу, что эффект, видимо, зависит от наперстянки. Великолепные результаты, полученные при лечении наперстянкой ректора Оксфордского университета, после того как «самые знаменитые врачи того времени заявили, что они бессильны что-либо предпринять», еще больше укрепили ученого в своем мнении. Понадобилось, однако, еще 10 лет кропотливого труда, чтобы догадка превратилась в уверенность [1].

Хотя Withering рекомендовал наперстянку как мочегонное при отеках различного происхождения, он писал: «Эта трава имеет

---

[1] О работах Эразмуса Дарвина Withering, видимо, не знал. Более того, в своей книге он сообщает о консилиуме с доктором Дарвином, «который еще ничего не знал о лечении дигиталисом».

такое действие на сердце, какое не свойственно ни одному из существующих у нас средств. И это действие может быть обращено к пользе больного».

Не менее важная заслуга Withering — стандартизация приготовленных листьев наперстянки, что позволило ему рекомендовать определенную схему дигитализации. Он рекомендовал ее давать до тех пор, «пока не наступит эффект со стороны желудка в виде рвоты или со стороны кишечника в виде поноса, или со стороны сердца в виде чрезвычайного замедления ритма, а затем — отменить, после чего действие наперстянки еще продолжается ко благу больного». Истории болезни, приводимые им, подтверждают «магическое» не только мочегонное, но и общее действие дигиталиса.

В своих инструкциях Withering предупреждал, что подобно другим сильнодействующим лекарствам при неправильном применении наперстянка превращается в сильнейший яд. Врачи того времени игнорировали эти инструкции, основанные на тщательном клиническом наблюдении и большом опыте, отравляя больных наперстянкой и обвиняя при этом автора... По поводу того, как иные врачи применяли дигиталис, Withering заметил: «Не знаешь, кому больше удивляться — больным, которые продолжают принимать лекарство, или врачам, которые продолжают его прописывать».

В течение многих лет после опубликования работы Withering наперстянку не признавали сердечным средством, хотя применялась она с самыми разнообразными показаниями, включая туберкулез, и в разных дозировках. Ни Корвизар, открывший нам еще раз перкуссию Ауенбруггера, ни Лаеннек — автор классического трактата о болезнях грудной клетки не признавали наперстянки.

В Центральном государственном историческом архиве СССР в Ленинграде обнаружена рукопись русского хирурга С. А. Рейха «О пользе digitalis purpurea при водянке», из которой стало известно, что изучение лечебных свойств наперстянки в России было начато в 1785 г.

С. П. Боткин называл дигиталис — «наперстяночную траву» — ценнейшим из имеющихся в нашем распоряжении лекарственных средств. Ему принадлежит прекрасная лекция о лечении наперстянкой с большим количеством наблюдений за дозировками (примерно соответствующими нашим).

С начала XIX столетия предпринимались попытки изолировать активное начало наперстянки в чистом виде. Однако вследствие сложной структуры гликозидов наперстянки и технических трудностей их химической очистки было выделено множество препаратов, не обладавших ни структурой химически чистых сердечных гликозидов, ни кардиотоническим эффектом. Первый гликозид, нашедший применение в медицинской практике, был дигиталин «Homolle» (1845). В 1869 г. Nativelle описал новый препарат дигиталиса, который в отличие от дигиталина Homolle был получен путем экстрагирования 50% алкоголем. Несколько позже (1875) Schmiedeberg приготовил из листьев пурпурной наперстянки гликозидный препарат, названный им «дигитоксин». Эти препараты и послужили базой для развития в последующие десятилетия дигиталисной терапии в западноевропейских странах и США. В англо-американской литературе наперстянка получила признание только в начале XX века.

Тщательное изучение химических свойств множества препаратов наперстянки позволило Windaus (1925—1930) заключить, что

имеются лишь три чистых кардиоактивных гликозида пурпурной наперстянки: дигитоксин, гитоксин и гиталин. Все остальные препараты представляют собой неоднородную смесь этих гликозидов. Применив метод бумажной хроматографии, Haack, Kaiser и Spingler (1956) показали, что и гиталин не является чистым гликозидом — это смесь дигитоксина, гитоксина, гиталоксина и ряда других вновь открытых гликозидов, содержащихся в значительно меньшем количестве (веродоксин, гиторин, дигипрозид, дигипурпурин и др.). Stoll и Kreis (1935) нашли, что дигитоксин и гитоксин также не генуинные гликозиды, а производные (после отщепления молекулы глюкозы) пурпуреагликозидов А и В, содержащихся в листьях пурпурной наперстянки.

Были выделены генуинные гликозиды и другого вида наперстянки — шерстистой: ланатозиды А, В и С.

Кардиоактивный эффект, сходный с действием наперстянки, был выявлен у ряда других растений и семян. В 1866 г. Е. П. Пеликан обнаружил в олеандре (Nerium odorum) сердечный яд. Н. А. Бубнов (1883) обратил внимание научной медицины на горицвет (Adonis vernalis).

Строфант получил признание быстрее, чем наперстянка. Можно сказать, что его карьера была головокружительна. В 1859 г. во время экспедиции Линвингстона в глубь Африки было обнаружено брадикардическое действие строфанта, который жители Африки применяли как яд, пропитывая им стрелы. Один из участников экспедиции, подержав в руке комочек этого яда, отметил замедление пульса.

Фармакологическое действие строфанта на сердце было описано в 1865 г. Е. П. Пеликаном. Пытались применить его с лечебной целью в виде настойки. Заслуга широкого внедрения строфанта в клинику (1904) принадлежит Fraenkel, которому на его родине поставлен за это памятник.

В 1910 г. в России появилась классическая работа Н. Д. Стражеско о строфантине, хотя и раньше он применялся М. П. Кончаловским. С этого времени начинается победное шествие строфантина в тех странах, где не было чистых гликозидов наперстянки. Это определялось значительными преимуществами строфантина: чистый гликозид дозируется в миллиграммах, быстро действует и мало кумулирует, так как почти не связывается с белками крови.

2. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

По Schmiedeberg, различают сердечные гликозиды I порядка (гликозиды наперстянки) и сердечные гликозиды II порядка, или дигиталоиды.

К сердечным гликозидам I порядка относят действующее начало различных сортов наперстянки, главным образом пурпурной и шерстистой. К настоящему времени изучена химическая структура 13 из 37 разновидностей наперстянки (табл. 1).

Таблица 1

Разновидности наперстянки и области их культивирования

Разновидность наперстянки	*Место культивирования*
Digitalis ambiqua seu grandiflora (наперстянка крупнолистная)	Европа до Урала и Алтай
Digitalis canariensis (наперстянка канарская)	Канарские острова
Digitalis cariensis	Турция
» ciliata (наперстянка реснитчатая)	Кавказ
Digitalis ferruginea	Южная Европа; западная Азия
Digitalis lanata (наперстянка шерстистая)	СССР; Балканы
Digitalis leucopheae	Югославия
» lutea (наперстянка желтая)	Средняя Европа
Digitalis mariana	Южная Исландия
» micrantha	Италия; Северная Африка
Digitalis orientalis	Турция
» purpurea (наперстянка пурпурная)	Европа; страны Атлантики
Digitalis trapsi	Португалия; Корсика, Сардиния, Испания

Сердечными гликозидами II порядка, или дигиталоидами, называют кардиоактивное начало других растений: строфанта, майского ландыша, желтушника, горицвета, обвойника, олеандра и многих других.

Все сердечные гликозиды состоят из аглюкона, или генина, и сахаристого компонента, или глюкона (одной или нескольких молекул сахара).

Генин образуют две характерные циклические системы: (1) — циклопентан пергидрофенантрен (кольца A, B, C, D) с двумя атомами углерода на C_{10} и C_{13} и (2) — ненасыщенное пятичленное (редко шестичленное) лактоновое кольцо, примыкающее к C_{17} (рис. 1).

Приводим структурную формулу четырех наиболее известных генинов:

Дигитоксигенин (рис. 2) — представляет собой 3, 14-диоксигенин, т. е. генин с двумя гидроксильными группами у 3 и 14 атомов углерода;

Гитоксигенин (рис. 3) — отличается от дигитоксигенина наличием добавочной гидроксильной группы в положении C_{16};

Рис. 1. Структурная формула генина.

Рис. 2. Дигитоксигенин (+3 молекулы дигитоксозы = дигитоксин).

Рис. 3. Гитоксигенин (+ 3 молекулы дигитоксозы = гитоксин).

Рис. 4. Дигоксигенин (+ 3 молекулы дигитоксозы-дигоксин).

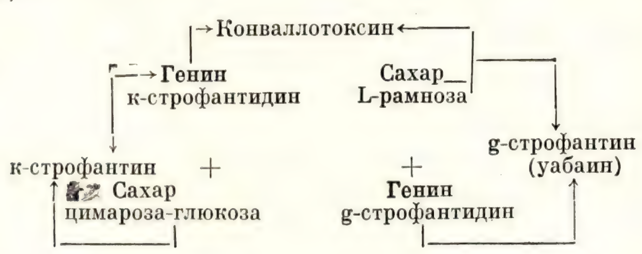
Рис. 5. К-строфантидин (+цимароза + глюкоза = К-строфантин).

Дигоксигенин (рис. 4) — активное начало шерстистой наперстянки. Подобно гитоксигенину является триоксипроизводным, отличаясь от последнего лишь положением одной гидроксильной группы (C_{12} вместо C_{16}).

К-строфантидин (рис. 5) представляет собой 3β, 5, 14 триокси-19 оксо-производное.

Сахаристым компонентом сердечных гликозидов может быть моносахарид или цепь из сахаридов. К настоящему времени выделено 23 моно-, 6 ди- и 6-трисахаридов. Постоянным местом соединения сахарного компонента с генином служит третий атом углерода стероидного кольца. Различные сердечные гликозиды могут иметь один и тот

же генин, отличаясь друг от друга сахаристым остатком, и, наоборот, отличаться лишь строением генина при одном и том же сахаристом остатке. Так, например, дигитоксин, гитоксин и дигоксин имеют один и тот же глюкон — 3 молекулы дигитоксозы. Конваллотоксин имеет общий генин с к-строфантином и общий гликон с g-строфантином (уабаином).



Носителем кардиотонической активности служит стероидный скелет, причем лактонное кольцо исполняет роль простетической группы. Важную роль в осуществлении специфического эффекта сердечных гликозидов играют также гидроксильные альдегидная, спиртовая активные группы молекул генина.

Хотя сахаристый остаток — глюкон — не обладает специфическим кардиотоническим действием, но от него зависит сродство гликозида к белкам плазмы и миокарду, быстрота его элиминации из организма, а также степень его биологической активности. Монозиды (G-строфантин, конваллотоксин, цимарин) активнее биозидов (к-строфантозид) или триозидов (дигитоксин и др.). Существенную роль играет и вид сахара. Летальная доза гликозидов, в состав которой входит L-рамноза, значительно меньше, чем у гликозидов, содержащих α-дигитоксозу.

Схожесть химической структуры сердечных гликозидов с желчными кислотами, половыми гормонами, кортизоном и рядом других активных веществ животного организма наводила многих исследователей на мысль о том, что в организме содержится гипотетическое стероидное вещество, обладающее гликозидоподобным действием на миокард. В этом отношении большой интерес представляют исследования Rein (1949).

Rein установил, что при выключении печени из кровотока у экспериментального животного появляются функциональные нарушения сердечной мышцы, которые могут

быть устранены либо включением печени в кровообращение, либо введением строфантина. Из этого наблюдения автор сделал вывод, что нормальное функционирование печени препятствует развитию общего или по меньшей мере кислородного голодания миокарда. Кроме того, ему удалось показать, что абсолютная или относительная гипоксия, раздражая селезеночный нерв, обусловливает усиленную секрецию селезенкой вещества, вызывающего спазм сосудов портальной системы и увеличивающего тем самым кровоток через систему печеночной артерии. Появление «колотья в левом боку» у молодых здоровых людей при тяжелой физической работе он объяснял раздражением селезеночного нерва.

Вливание нескольких миллилитров крови из селезеночной вены экспериментального животного, подвергнутого гипоксическому стрессу, другому животному, с экспериментальной недостаточностью кровообращения, как показал Rein, приводит к такому же результату, как строфантинотерапия. Если до этого животному уже вводили строфантин, лечебного эффекта от переливания крови из селезеночной вены не наблюдалось. Не отмечено также лечебного эффекта у здорового животного ни при раздражении селезеночного нерва, ни при переливании крови из селезеночной вены гипоксического животного, ни при инъекции строфантина.

Выделяемое селезенкой при гипоксии вещество Rein назвал гипоксилиенином. По его мнению, оно не идентично ни ацетилхолину, ни гистамину, ни адреналину и, возможно, является предстадией другого вещества, депонированного в печени и обладающего свойствами сердечных гликозидов. Если при хронической сердечной недостаточности с ее неэкономичным образом работы сердца не удовлетворяется повышенная потребность в гипоксилиенине, необходим длительный «подвоз» сердечных гликозидов. Gobbin и Thorp (1957) подтвердили данные Rein, показав, что ацетоновый экстракт бычьей селезенки, высушенной на холоде, обладает положительным инотропным действием. Однако выделить в чистом виде гипоксилиенин им не удалось. Szent-Györgyi и Hegglin (1956) тоже выделили из крови животного стероидное вещество («AS»), обладающее гликозидоподобным действием на миокард.

Эти работы могут служить экспериментальным обоснованием необходимости продолжительной, а часто пожизненной поддерживающей терапии сердечными гликозида-

ми, являющейся по своей сути «заместительной терапией». Многие видные клиницисты с полным правом называют наперстянку «инсулином сердечных больных» (С. А. Гиляревский, 1930; Б. А. Егоров, 1932; А. М. Сигал, 1958, и др.).

В терапевтических дозах сердечные гликозиды оказывают влияние на все функции миокарда, усиливая возбудимость и сократимость, понижая синусовый автоматизм и проводимость.

3. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА

Наиболее ценным свойством, благодаря которому наперстянка и ее производные занимают ведущее место в лечении сердечной недостаточности, является увеличение силы и скорости сердечных сокращений без значительного изменения потребления кислорода миокардом. Под влиянием сердечных гликозидов недостаточное сердце может выполнить ту же работу с меньшей затратой энергии (с меньшим потреблением кислорода) или бо́льшую работу с почти не изменившимся расходом энергии. Иными словами, сердечные гликозиды увеличивают коэффициент полезного действия сердечной мышцы.

Механизм положительного инотропного действия сердечных гликозидов. Несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, интимный механизм действия сердечных гликозидов полностью все еще не ясен. Очень сложные процессы, протекающие в отдельные фазы мышечного сокращения, допускают различные толкования. Конечным пунктом приложения всех регуляторных механизмов, усиливающих сократительную функцию сердца, является миокардиальная клетка. Для лучшего понимания и критической оценки различных гипотез дигиталисного действия на миокард мы считаем целесообразным коротко изложить существо основных процессов, протекающих в миокардиальной клетке.

Процесс сокращения миокардиальной клетки складывается из трех последовательных фаз: возбуждения, сопряжения возбуждения с сокращением и собственно сокращения.

Фаза возбуждения. Так же как в клетках других видов мышц и нервов, в миокардиальной клетке по обе стороны мембраны расположено неодинаковое количество различных ионов: внутри клетки концентрация калия в десятки раз выше, а натрия и хлоридов ниже, чем во внеклеточной жидкости. Этот концентрацион-

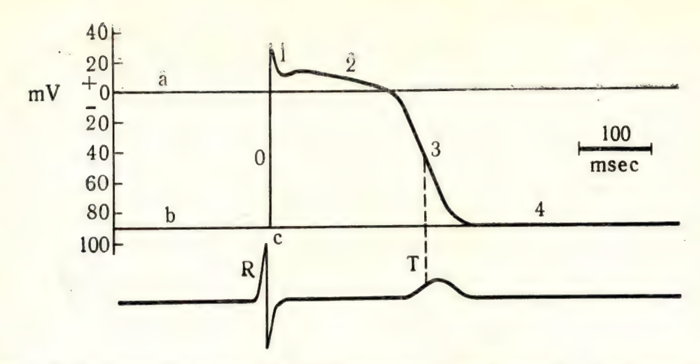


Рис. 6. Трансмембранный потенциал действия и однополюсная электрограмма миокардиальной клетки.

0 — фаза быстрой деполяризации — спайк; 1 — фаза начальной реполяризации; 2 — плато; 3 — фаза быстрой реполяризации; 4 — фаза медленной деполяризации (присуща лишь волокнам проводящей системы сердца).

ный градиент обусловлен разной проницаемостью клеточной мембраны для различных ионов. С помощью микроэлектродной техники в миокардиальной клетке во время диастолы обнаружена разность потенциалов по обе стороны мембраны. Внутренняя сторона клеточной мембраны заряжена отрицательно по отношению к ее наружной части, а разность потенциалов — потенциал покоя — составляет около 80—90 мв.

Следовательно, на движение ионов через клеточную мембрану оказывают влияние два фактора — концентрационный и электрический градиенты. Благодаря концентрационному градиенту ион K^+ стремится выйти из клетки, но этому препятствуют электрические силы, направленные в противоположную сторону. Не происходит и перемещения ионов натрия, хотя концентрационный и электрический градиенты «гонят» его внутрь клетки: в покое клеточная мембрана почти непроницаема для Na^+.

Под влиянием импульса, приходящего из проводящей системы и распространяющегося вдоль мышечного волокна, клеточная мембрана утрачивает способность избирательно пропускать различные ионы — статическая поляризация мембраны сменяется ее деполяризацией. Резкое повышение проницаемости мембраны к Na^+ приводит к быстрому вхождению его в клетку и перезарядке мембраны: внутренняя сторона мембраны становится положительно заряженной по отношению к наружной. Это совпадает по времени с фазой быстрого подъема потенциала действия — спайком (рис. 6; фаза 0). В последующем вхождение Na^+ в клетку быстро уменьшается, а выход K^+ из клетки увеличивается; когда выход калия из клетки превысит идущий ему навстречу поток ионов натрия, наступит период реполяризации — внутренняя поверхность мембраны вновь станет отрицательной по отношению к наружной (рис. 6; фазы 1, 2 и 3). Во время диастолы происходит восстановление концентрационного градиента за счет механизма, получившего название «калий-натриевого насоса». Работа по перемещению ионов из зоны меньшей концентрации в большую, т. е. против кон-

центрационного градиента, совершается за счет энергии концевых фосфатных связей аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Сопряжение возбуждения с сокращением. Если в фазе возбуждения электрические и ионные сдвиги на клеточной мембране совершаются в основном за счет одновалентных щелочных ионов, в механизме сопряжения возбуждения с сокращением главная роль отводится Ca^{++}. При достижении волны возбуждения саркоплазматического ретикулума, представляющего собой инвагинацию саркоплазмы внутрь клетки, происходит освобождение связанного Ca^{++} и включение его в сократительный механизм. По окончании сокращения миофибрилл при помощи так называемого кальциевого насоса происходит «перекачивание» кальция из сократительного механизма в саркоплазматический ретикулум. Эта работа совершается за счет энергии, освобождающейся при распаде АТФ.

Сокращение миокардиальной клетки осуществляется за счет сократительного механизма, локализованного в миофибриллах. Как известно, миофибриллы состоят из двух сократительных белков: тонких нитей актина и толстых нитей миозина, образующих при сокращении клетки комплексный белок актомиозин. Химическая реакция между актином и миозином происходит лишь в определенных «активных» точках актина, с которым выступающие части миозиновых волокон образуют перемычки. При сокращении эти перемычки могут отсоединяться, с тем чтобы вновь на короткий период прикрепиться к другому специфическому участку активной нити. Этот механизм сокращения, получивший в литературе название «скользящая модель» (Huxley, 1957), позволяет нитям актина и миозина скользить друг относительно друга без существенного изменения длины самих нитей.

В диастоле образованию актомиозина препятствуют так называемые модуляторные белки — тропомиозин и тропонин (рис. 7). При переходе к возбуждению высвободившийся из саркоплазматического ретикулума Ca^{++}, присоединяясь к тропомиозинтропониновому комплексу, нейтрализует его тормозящий эффект и создает условия для образования перемычек между выступающими частями миозиновых и специфическими участками актиновых нитей. Происходящая при этом активация АТФ-азы миозина приводит к дефосфорилированию АТФ, а освобожденная энергия преобразуется в механическую энергию мышечного сокращения. Расслабление, заключающееся в диссоциации актомиозина на его составные части, также требует достаточного количества АТФ и определенной концентрации магния.

Работающее сердце нуждается в энергетическом обеспечении. В результате сложной цепи ферментативных реакций происходит освобождение энергии из питательных веществ, доставленных кровью к миокардиальной клетке, и накопление этой энергии в фосфатных связях АТФ. Начальные стадии этих превращений протекают в саркоплазме и различны для белков, жиров и углеводов, а конечные, при которых включается электроннотранспортная система митохондрий, для всех питательных веществ одинаковы. Митохондрии играют ведущую роль также и в окислительном фосфорилировании с последующим накоплением энергии в фосфатных связях АТФ. Только 40% энергии, образующейся при окислении питательных веществ, аккумулируется АТФ и ее производными, бо́льшая же часть уходит на образование тепла. В ус-

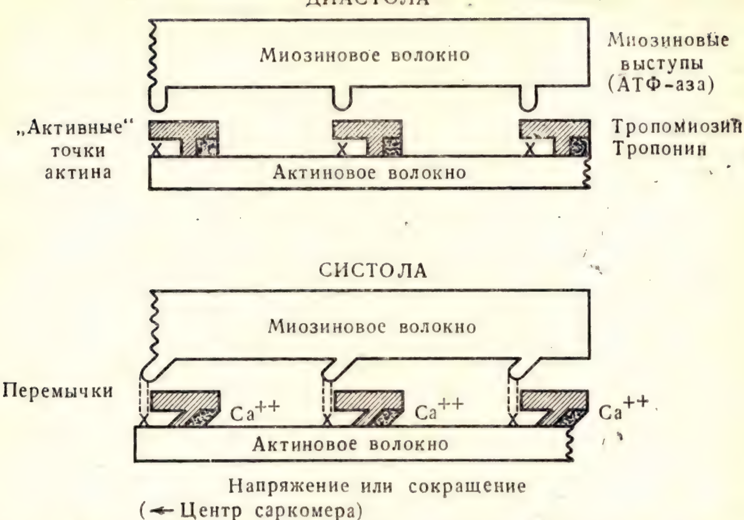


Рис. 7. Схема взаимодействия между сократительными и модуляторными белками миокардиальной клетки (по Katz в нашей модификации).

ловиях гипоксии источником энергии для образования АТФ служит гликоген. Однако такое анаэробное превращение углеводов менее экономично: энергии образуется в 15 раз меньше, чем при аэробном расщеплении глюкозы до воды и углекислоты.

Для нормальной жизнедеятельности миокардиальной клетки и постоянного обновления мембран, миофибрилл, митохондрий, саркоплазматического ретикулума и других внутриклеточных структур необходим синтез белков, из которых построена миокардиальная клетка. Этот синтез осуществляется ее генетическим аппаратом (Ф. З. Меерсон, 1968).

Механизм положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов может заключаться:

1) в первичном благоприятном влиянии сердечных гликозидов на образование или использование энергии миокардом;

2) в изменении внутриклеточной концентрации ионов, при которой вторично улучшается сократительная функция сердца;

3) в прямом воздействии на сократительные белки миокарда.

Данные экспериментов свидетельствуют как в пользу, так и против любой из гипотез возможного механизма

положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов.

1. В пользу первичного эффекта сердечных гликозидов на выработку энергии в сердечной мышце свидетельствуют эксперименты in vitro. Под влиянием сердечных гликозидов полоски миокарда начинали потреблять больше кислорода еще до сколько-нибудь заметного увеличения амплитуды и скорости сокращения (Wollenberger, 1949; Rothlin, Schoelly, 1950). Вопросу влияния сердечных гликозидов на образование энергии в сердечной мышце посвящены многолетние исследования А. И. Черкеса и сотрудников (М. А. Ангарская, В. Ф. Мельникова и др.). В опытах на животных А. И. Черкес (1949) показал, что введение терапевтических доз сердечных гликозидов способствует накоплению в сердечной мышце гликогена и увеличению потребления сердцем молочной кислоты.

Следует, однако, заметить, что определение эффекта сердечных гликозидов на образование и использование энергии миокардом в условиях целого организма представляет собой задачу более трудную. Изменения метаболизма миокарда, регистрируемые после введения сердечных гликозидов, могут быть следствием их первичного кардиотонического эффекта. Действительно, при катетеризации коронарного синуса больных гипертонической болезнью и приобретенными пороками сердца в стадии недостаточности кровообращения Bing и сотрудники (1950) обнаружили нормальные или слегка увеличенные коронарный кровоток и потребление кислорода левым желудочком. Введение строфантина вызывало увеличение минутного объема и механической работы без существенных изменений в венечном кровотоке и потреблении сердцем кислорода.

Bing и многие другие авторы полагают, что кардиотонический эффект сердечных гликозидов обусловлен их способностью повышать утилизацию энергии недостаточным миокардом. В пользу этой гипотезы свидетельствуют и клинические наблюдения. У больных с сердечной недостаточностью на почве тиреотоксикоза, бери-бери, анемии или других заболеваний, при которых нарушены процессы окисления или оксилительного фосфорилирования, применение препаратов наперстянки малоэффективно. В то же время они вызывают улучшение клинической картины у больных гипертонией, ангиогенным кардиосклерозом или клапанными пороками сердца. При этом типе недостаточности окислительные процессы в сердце протекают нормаль-

но или даже усилены. Наиболее веским доводом против первичного эффекта сердечных гликозидов на метаболизм миокарда служит увеличение сократительной функции здорового сердца с нормальным образованием и использованием энергии миокардом.

2. Давно известно о влиянии сердечных гликозидов на скорость вхождения и выхода из клетки некоторых электролитов, а также на их концентрацию по обе стороны клеточной мембраны. Вначале усиление сократительной функции миокарда под влиянием сердечных гликозидов связывалось с изменениями K^+ и Na^+, позднее было установлено большое значение Ca^{++}. Наибольшую завершенность и последовательность эта «ионная» гипотеза механизма инотропного действия сердечных гликозидов получила в работах Ф. З. Меерсона и сотрудников (1968). Согласно этой гипотезе, сердечные гликозиды взаимодействуют с транспортной АТФ-азой мембраны, ферментативная активность которой зависит от наличия свободных сульфгидрильных групп. Блокируя эту ферментативную активность, гликозиды вызывают торможение деятельности калий-натриевого насоса и как следствие снижение интенсивности возврата калия в миокардиальную клетку и выхода калия из клетки. Эти изменения катионного баланса («пусковой» механизм) вызывают увеличение высвобождения добавочного количества Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума[1]. Увеличение фракции ионизированного кальция приводит к увеличению степени активации АТФ-азы миозина и сократительного механизма в целом.

Наряду с многочисленными исследованиями, подтверждающими правильность этой гипотезы, имеются наблюдения, противоречащие ей. Так, например, лечение сердечной недостаточности препаратами наперстянки приводило не к дальнейшему уменьшению концентрации внутриклеточного калия, как можно было бы ожидать при затруднении его возврата в клетку, а к нормализации и даже увеличению внутриклеточной концентрации калия. Сравнительное определение уровня электролитов в сердце больных, умерших от сердечной недостаточности, показало большую концентрацию внутриклеточного калия в миокарде больных, получавших при жизни сердечные гликозиды (Clarke и Mosher, 1952). Многие исследователи указывают так-

[1] Lyon и De Graff (1966) считают, что сердечные гликозиды непосредственно влияют на сарко-тубулярный аппарат миокардиальной клетки, уменьшая его аффинитет к ионизированному кальцию.

же на отсутствие способности сердечных гликозидов изменять сродство тропонина к Ca^{++} (Katz, 1970) и активировать АТФ-азу миозина (Miyahara, 1962; Gordon и Brown, 1966).

3. Ряд экспериментальных данных подтверждает прямое влияние сердечных гликозидов на «поврежденные» сократительные белки миокардиальной клетки. Под воздействием сердечных гликозидов происходит усиление сокращений искусственно приготовленного актомиозина и изменение его физико-химических свойств (ускорение полимеризации, изменение вязкости). Другим доказательством гипотезы прямого эффекта сердечных гликозидов на сократительные белки служит обнаружение большей части введенного препарата не на мембране, а внутри клетки. Электронномикроскопические исследования Fozzard и Smith (1965) показали, что местом наибольшего накопления радиоактивного дигоксина являются толстые нити миозина, расположенные в дисках А.

В то же время многие исследователи не могли отметить влияние сердечных гликозидов ни на физико-химические свойства сократительных белков (Kuschinsky et al., 1954), ни на амплитуду и скорость сокращения натурального или искусственного актомиозина (Kako и Bing, 1958). Кроме того, обнаружено, что сократимость актиномиозиновых нитей может быть увеличена с помощью гистамина, алкоголя и других некардиотонических веществ (В. Рааб, 1959). По мнению большинства современных авторов, положительные результаты прежних исследований были обусловлены применением плохо очищенных препаратов натурального актомиозина либо чрезвычайно высокой или низкой концентрацией искусственного актомиозина, не отражавшего свойств сократительных белков in vivo.

Тем не менее физиологические экспериментальные исследования на целом организме и клинические наблюдения не исключают первичного влияния на сократительные белки миокарда, вследствие которого видоизменяются обменные процессы в сердечной мышце и улучшается утилизация освободившейся энергии. Можно полагать, что все это способствует восстановлению сократительной способности недостаточного сердца. Местом приложения кардиотонического эффекта сердечных гликозидов являются не рубцовые или некротические участки миокарда, а его сохранившиеся волокна в состоянии викарной гиперфункции и обратимой дистрофии.

Дистрофия — понятие несомненно прогрессивное. Г. Ф. Ланг, введший этот термин, дал представление о ферментативных, обменных нарушениях, которые могут быть вызваны рядом причин: интоксикацией, инфекцией и часто встречающимся фактором — перенапряжением, независимо от того, чем оно вызвано. Перенапряжение может быть общим при большой физической нагрузке у человека среднего здоровья (например, в период войны) или парциальным вследствие порока клапана, когда сердцу приходится работать против сопротивления или нагрузка повышена, так как часть крови возвращается назад. В том и другом случае сердце выполняет лишнюю работу. То же происходит у больных гипертонией, у которых в покое сердце, чтобы преодолеть сопротивление сосудов с повышенным тонусом, должно работать, как у здорового человека при ходьбе или беге. Гиперфункция сердца приводит к дистрофии миокарда — наиболее частой причине сердечной недостаточности — даже в тех случаях, когда ставят диагноз кардиосклероза или ревмокардита. При этих заболеваниях, помимо рубцово измененной ткани или пораженной воспалительным процессом, есть участки дистрофии миокарда — те участки, которым приходится работать вдвойне: за себя и за выпавшие из работы волокна. Волокна не пораженных процессом участков работают в условиях той же перегрузки, что и при гипертонической болезни. Осуществляя энергетически «расточительную» гиперфункцию, они находятся в состоянии переутомления, и их надо беречь. Давая сердечные гликозиды больному с диагнозом кардиосклероза, мы лечим именно эти оставшиеся переутомленные волокна, помогая им справиться с повышенной нагрузкой. Тем самым мы разрываем заколдованный круг: повышение инотропизма — увеличение силы и скорости систолических сокращений при неизмененной или уменьшенной диастолической длине волокон — сопровождается уменьшением потребления кислорода на единицу совершенной работы, т. е. увеличением коэффициента полезного действия сердечной мышцы и восстановлением ее энергетических запасов.

Г. Ф. Ланг под миокардиодистрофией понимал целую шкалу постепенных изменений. Вначале они легко обратимы. Это тонкие биохимические сдвиги без структурных изменений, ведущих к разлаживанию «оркестра» ферментов, обеспечивающих сократительную функцию миокарда, и изменениям сократительных белков. За этой фазой следуют изменения структуры, видимые вначале в электронный микроскоп, затем в обычный микроскоп. Начиная с мутного набухания, зернистого перерождения (еще обратимых состояний), изменения в сократительных белках становятся необратимыми — жировое перерождение вплоть до некроза, являющееся конечной стадией дистрофии.

Дистрофия ведет к мелкоочаговым некрозам, а затем к склерозу. Дигиталис выправляет те дистрофические изменения, которые наступают в начальных стадиях переутомления сердца. Поэтому опасно медлить с лечением: можно пропустить время и дистрофия достигнет такой степени, при которой дигиталис уже не поможет и волокно или целая группа могут погибнуть.

Влияние сердечных гликозидов на внутрисердечную гемодинамику «недостаточного» миокарда. Уменьшение сократительной функции миокарда проявляется снижением

скорости и полноты систолы, что приводит к увеличению остаточного количества крови к концу систолы, повышению внутрижелудочкового давления в конце диастолы, расширению полостей и уменьшению ударного и минутного объемов сердца. В выраженных случаях сердечной недостаточности даже значительная степень расширения сердца не способна вызвать увеличение сократительной функции миокарда за счет механизма Франка—Старлинга. Кроме того, дилятированное сердце при сокращении расходует гораздо больше кислорода, чем сердце здорового человека при выполнении той же работы.

Ударный и минутный объемы сердца. Как показали многочисленные исследования, введение сердечных гликозидов больным с сердечной недостаточностью приводит к увеличению ударного и минутного объемов сердца (Lyon и De Graff, 1966; Stead et al., 1948, и др.). После внутривенного введения 1,2 мг ланатозида С у 18 из 22 больных с недостаточностью кровообращения Stead и соавторы (1948) наблюдали увеличение минутного объема сердца в среднем на 1,6 л в минуту, т. е. на 2300 л в сутки. Это увеличение полезной работы сердца не связано с изменениями частоты и ритма сердечной деятельности. Так, Kelly и Bayliss (1949) отмечали значительное (до 40%) и примерно одинаковое увеличение минутного объема сердца после введения сердечных гликозидов больным с мерцанием предсердий и синусовым ритмом. Benchimol и сотрудники (1965), проведя исследование на декомпенсированных больных с полной блокадой сердца и вживленным искусственным водителем ритма, поддерживавшим постоянное число сокращений в минуту, после внутривенного введения 1 мг уабаина (g-строфантина) обнаружили увеличение ударного объема и работы сердца при одновременном укорочении периодов изометрического напряжения и изгнания.

Большинство исследователей полагают, что увеличение ударного и минутного объемов сердца обусловлено первичным кардиотоническим эффектом препаратов наперстянки. В то же время другие авторы считают, что увеличение минутного объема сердца и уменьшение центрального венозного давления связаны с первичным действием дигиталиса на сосуды.

McMichael и Scharpey-Schaffer (1944) показали, что снижение венозного давления после кровопускания или наложения жгутов на конечности у ряда больных с сердечной

недостаточностью может вызвать увеличение минутного объема сердца. По мнению авторов, эффект дигиталиса аналогичен действию кровопускания: первичным является снижение венозного давления в результате его влияния на тонус периферических вен, вторичным — усиление сократительной функции миокарда. Уменьшение венозного притока и связанное с ним уменьшение растяжения волокон в диастоле приводят к более мощной систоле и более полному «опорожнению» полостей сердца, ранее подчинявшемуся закономерностям нисходящей кривой Старлинга (сила сокращения миокарда обратно пропорциональна растяжению его волокон в диастоле).

Этим данным противоречат исследования авторов, не обнаруживших соответствия между степенью падения венозного давления и увеличением ударного объема. Так, Bloomfield и др. (1948) показали, что увеличение ударного и минутного объемов сердца предшествует падению центрального венозного давления. Венозное давление под влиянием сердечных гликозидов снижается в результате увеличения минутного объема сердца и рефлекторного уменьшения спазма периферических сосудов, а также вследствие уменьшения массы циркулирующей крови после увеличения диуреза.

Уменьшение размеров «недостаточного» сердца при лечении сердечными гликозидами обусловлено снижением давления в полостях сердца в конце диастолы и уменьшением венозного притока к сердцу. Менее вероятна возможность повышения диастолического «тонуса» (Laurence, 1966).

Уменьшение диастолических размеров сердца уже само по себе благоприятно влияет на эффективность его работы: при меньшем диастолическом растяжении волокон миокарда тот же объем работы совершается при меньшей потребности в кислороде (Bing et al., 1951; Burch et al., 1952).

Увеличение скорости и полноты систолы независимо от исходной диастолической длины миокардиальных волокон—главное следствие положительного инотропного эффекта сердечных гликозидов — обнаруживается как при прямом, так и при косвенном методе исследования. Braunwald и соавторы (1962) и Murphy с соавторами (1964) при транссептальной катетеризации левых полостей сердца у больных с левожелудочковой недостаточностью после внутривенного вливания 1 мг строфантина отмечали значительное увеличение скорости подъема внутрижелу-

дочкового давления и изгнания крови из левого желудочка. Отсутствие существенных изменений в продолжительности систолы при небольшом удлинении времени изгнания авторы объясняли значительным увеличением систолического объема сердца. Эти данные совпадают с результатами поликардиографического исследования фазовой структуры систолы левого желудочка: дигитализация неизменно вызывает укорочение фазы изометрического сокращения и удлинение периода изгнания без существенных изменений в продолжительности механической систолы (В. И. Островская, 1963; Saare и Mellinger, 1941; Blumberger, 1959).

С другой стороны, Н. А. Москвин (1959) показал, что под влиянием дигиталисной терапии механическая систола становится короче. Это укорочение наступает значительно раньше и выражено больше, чем электрической. Weissler и сотрудники (1967) после внутривенного введения цедиланида D больным с сердечной недостаточностью наблюдали статистически достоверное укорочение электромеханической систолы (в среднем на 27 мсек.), фазы напряжения (в среднем на 17 мсек) и изгнания крови из левого желудочка (в среднем на 10 мсек). Эти изменения фазовой структуры систолы левого желудочка хорошо коррелируют с увеличением его ударного объема.

Продолжительность периода изгнания и механической систолы зависит от ударного объема, высоты артериального давления и от частоты сердечных сокращений. Заключение относительно изменений в продолжительности механической систолы и ее фаз под влиянием кардиоактивного препарата производится путем сравнения полученных величин с должными при данной частоте сердечных сокращений. Весьма вероятно, что такое косвенное определение динамики периода изгнания и механической систолы в целом и является основной причиной противоречивости данных разных исследователей. Прекрасным объектом для прямого определения дигиталисного эффекта на продолжительность фаз систолы левого желудочка служат больные с полной блокадой сердца. Benchimol и сотрудники (1965) показали, что внутривенное введение 1 мг уабаина больным с постоянным числом сердечных сокращений в минуту сопровождается укорочением периода изгнания крови из левого желудочка и всей механической систолы, несмотря на значительное увеличение ударного объема сердца.

Влияние сердечных гликозидов на здоровый миокард. И в настоящее время среди врачей широко распространено мнение о том, что эффект кардиоактивных гликозидов на здоровый или компенсированный миокард принципиально отличается от действия их на сердечную мышцу при сердечной недостаточности. Многие исследователи, обнаружив уменьшение минутного объема сердца после введения препаратов наперстянки здоровым людям или с больным сердцем в стадии полной компенсации кровообращения, пришли к заключению об отрицательном инотропном эффекте дигиталиса на здоровое или компенсированное сердце (Edens, 1929; Fischberg, 1937; Erickson и Fahr, 1945; Donoso et al., 1965, и др.). Это уменьшение минутного объема сердца бывает довольно значительным. Так, по данным Rodman и соавторов (1961), снижение минутного объема сердца после внутривенного вливания здоровым людям 1,2 мг лантозида С составило около 20% исходной величины.

В последние годы повреждающее действие наперстянки на сердце здорового человека и экспериментального животного подвергнуто сомнению. Braunwald и сотрудники (1961), применяя метод прямого измерения напряжения мышцы желудочков во время торакотомии, показали, что введение строфантина больным без клинических и гемодинамических признаков сердечной недостаточности сопровождается отчетливым усилением сократительной функции здорового миокарда. К аналогичным выводам пришли Murphy и сотрудники (1964). Введение ацетилстрофантидина больным с компенсированными заболеваниями сердца сопровождалось умеренным увеличением работы левого желудочка, снижением конечного диастолического давления и значительным увеличением скорости подъема левожелудочкового систолического давления.

При оценке этих данных следует, однако, учитывать возможность ухудшения сократительной функции миокарда при общем наркозе или оперативном вмешательстве на сердце. Более убедительны результаты исследования влияния дигитализации на сократительную функцию миокарда людей, не страдающих заболеваниями сердца. Введение строфантина здоровым людям сопровождалось отчетливым увеличением скорости подъема внутрижелудочкового систолического давления, что говорит о положительном инотропном эффекте препарата (Mason и Braunwald, 1963). Поликардиографические исследования Weissler и

сотрудников (1964) также указывают на усиление сократительной функции здорового миокарда после быстрой дигитализации. Внутривенное вливание 1,6 мг десланозида студентам-добровольцам сопровождалось уменьшением продолжительности всех фаз механической систолы при отсутствии существенной динамики в величине минутного объема сердца.

Исследование, проведенное в нашей клинике с помощью баллистокардиографического и поликардиографического методов, показало, что внутривенное вливание 0,5 мг строфантина больным с различными поражениями сердечнососудистой системы в стадии полной компенсации кровообращения или с заболеваниями других органов и систем (язвенная болезнь, холецистит и др.) вызывало статистически достоверное укорочение периодов изометрического сокращения и быстрого изгнания крови из левого желудочка (М. Е. Слуцкий, Ф. Ф. Высокий, 1965). Уменьшение систолических волн баллистокардиограммы в течение первых 45—60 минут после введения строфантина, отмеченное у большинства обследованных, вряд ли можно объяснить повреждающим действием препарата на миокард. В этом случае после физической нагрузки наблюдалось бы дальнейшее уменьшение систолических волн баллистокардиаграммы, resp. ударного объема сердца. В действительности же физическая нагрузка вела к закономерному увеличению этих показателей.

Больной В., 23 лет. Поступил 15/III 1963 г. по направлению военкомата для выяснения причины транзиторной гипертонии. Жалоб не предъявляет. Ни одышка, ни сердцебиение не появляются даже при значительных физических нагрузках (езда на велосипеде, плавание). Перкуторно и рентгенологически сердце нормальных размеров, тоны чистые. Пульс 68 в минуту, ритмичный, хорошего наполнения. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. В легких патологических изменений не обнаружено, дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень не увеличена, периферических отеков нет.

Несмотря на отсутствие клинических и инструментальных (рис. 8, А) признаков уменьшения сократительной функции миокарда, внутривенное введение 0,5 мг строфантина вызвало отчетливое укорочение периодов изометрического напряжения и быстрого изгнания. Эти изменения фазовой структуры левого желудочка, характерные для улучшения сократительности миокарда, сочетались с уменьшением систолических волн баллистокардиограммы (рис. 8, Б). После физической нагрузки (15 приседаний) отмечалось выраженное увеличение систолических волн баллистокардиограммы при еще большем укорочении периодов изометрического напряжения и быстрого изгнания (рис. 8, В).

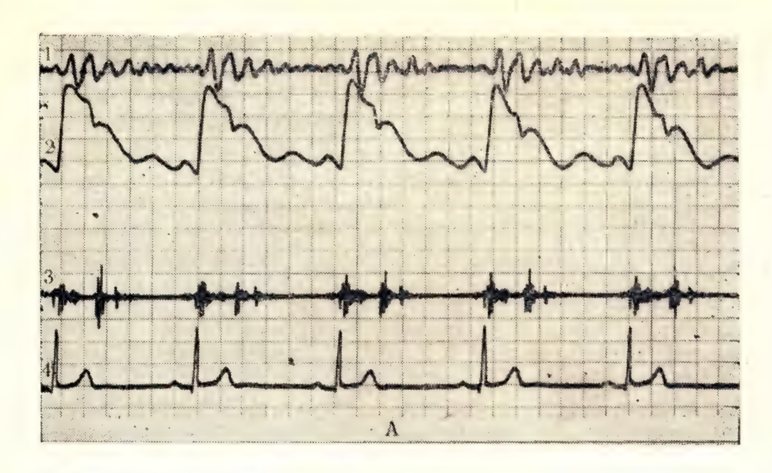


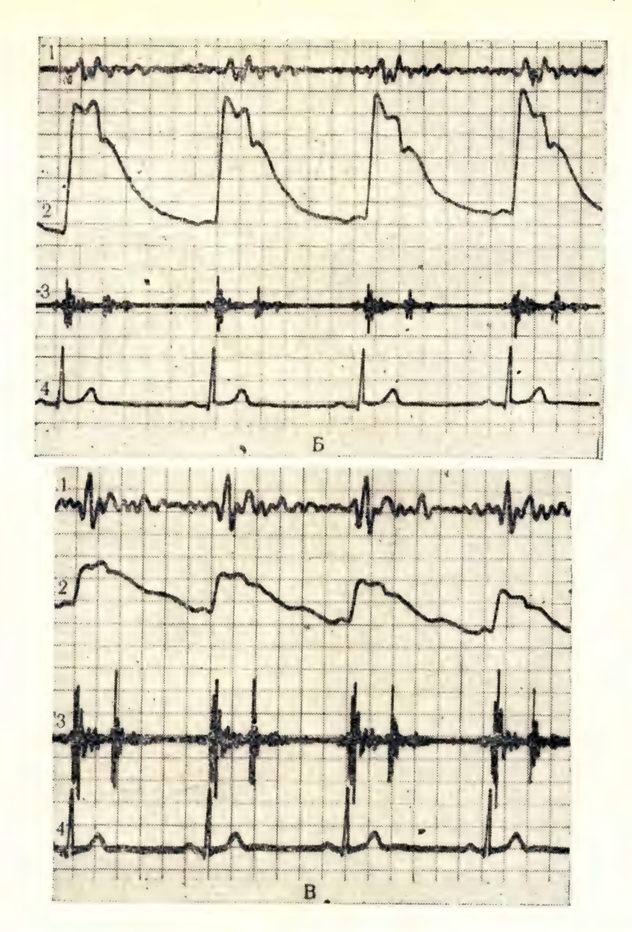
Рис. 8. Влияние строфантина на фазовую структуру систолы левого желудочка и амплитуду систолических волн баллистокардиограммы больного В., 23 лет, с гипертонической болезнью I степени в стадии компенсации кровообращения.

1 — баллистокардиограмма; 2 — сфигмограмма наружной сонной артерии; 3 — фонокардиограмма в проекции митрального клапана; 4 — II отведение ЭКГ; скорость движения бумаги — 25 мм/сек; А — до введения строфантина; Б — через 40 минут после внутривенного введения 0,5 мг строфантина; В — после введения строфантина и физической нагрузки.

Таким образом, начальное уменьшение систолических волн баллистокардиограммы после введения строфантина в данном случае нельзя было объяснить ухудшением сократительной функции миокарда. По-видимому, оно было обусловлено снижением венозного притока к сердцу, поскольку аналогичные изменения систолических волн баллистокардиограммы выявлялись при наложении жгутов на конечности.

Так, например, после дозированной компрессии (30 мм рт. ст.) конечностей с помощью аппаратов для измерения артериального давления у здорового мужчины И., 25 лет, отмечено уменьшение систолических волн баллистокардиограммы. После снятия манжет амплитуда систолических волн баллистокардиограммы вернулась к исходным величинам (рис. 9, А, Б, В).

Наиболее вероятной причиной уменьшения венозного притока к здоровому сердцу является сосудистый эффект сердечных гликозидов. Dock и Tainter (1930) у дигитализированных собак одновременно с уменьшением минутного объема сердца наблюдали увеличение объема печени и селезенки. Наложение экковской фистулы предупреждало



появление этих изменений после введения препаратов дигиталиса. По мнению авторов, применение наперстянки ведет к спазму вен печени, депонированию крови в сосудах брюшной полости, ограничению венозного притока к сердцу и в конечном счете к уменьшению минутного объема сердца. Введение ацетилстрофантидина здоровым людям, по данным Horsley и соавторов (1959), вызывает у большинства повышение венозного тонуса. Объем венозной крови предплечья, определяемый с помощью плетизмографии, уменьшался после введения препарата в среднем на 0,4 мл на каждые 100 г ткани. Возможно, сердечные гликозиды в еще большей степени оказывают сосудосужива-

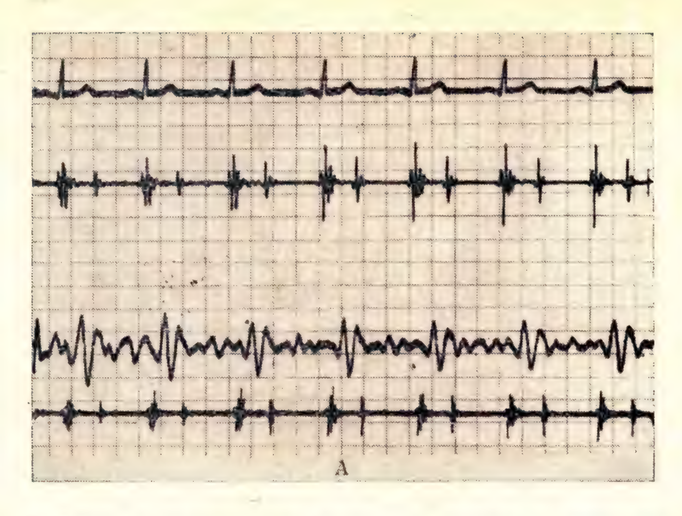


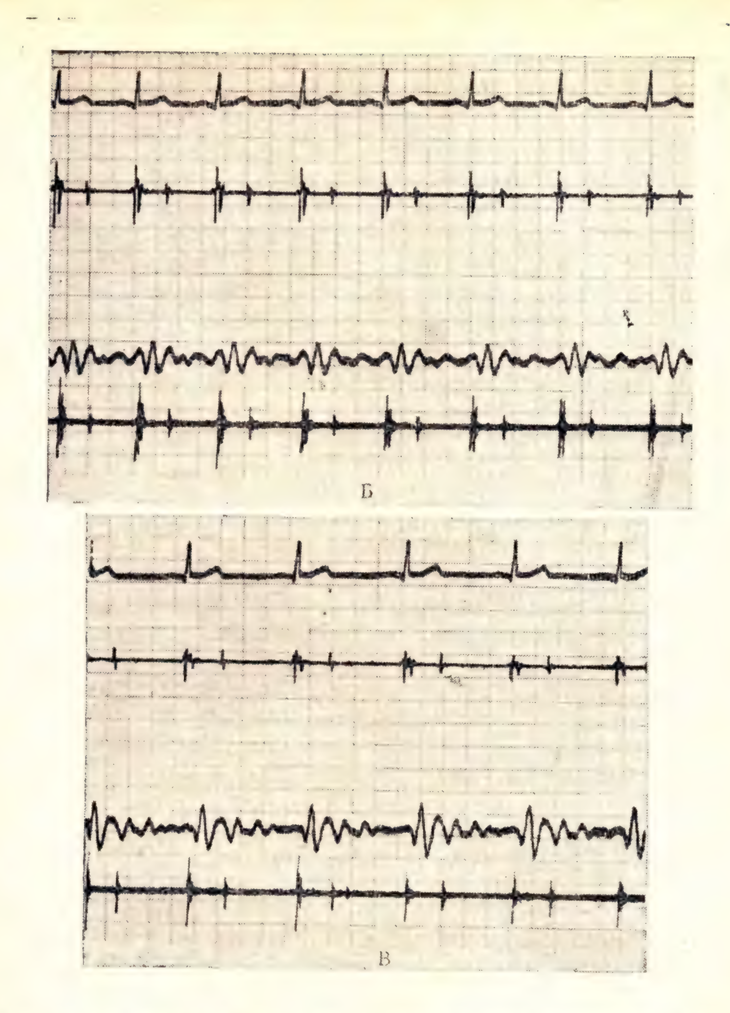
Рис. 9. Влияние уменьшения венозного притока к сердцу на амплитуду систолических волн баллистокардиограммы здорового мужчины И., 25 лет.

А — баллистокардиограмма (вторая кривая снизу) до наложения жгутов на конечности; Б — через 30 минут после наложения жгутов на конечности; В — после снятия жгутов.

ющее действие на вены печени, как это наблюдалось у экспериментальных животных. Исследования в этом направлении следует продолжить.

Одной из главных причин противоречивости данных литературы относительно дигиталисного эффекта на сократительную функцию здорового миокарда является, по-видимому, разнообразие применявшихся методов исследования.

Большинство современных авторов считают, что зависимость между скоростью укорочения и силой, развиваемой сердечной мышцей, — отношение силы и скорости Хилла наиболее точно характеризует сократительную функцию миокарда (Ф. З. Меерсон, 1968; Sonnenblick, 1962). Как было показано Hill и сотрудниками (1938), между силой сокращения скелетной мышцы и скоростью ее укорочения существует обратная зависимость: чем больше сила сокращения мышцы, тем меньше скорость ее укорочения, и наоборот. В этом отношении сердечная мышца ничем не отличается от скелетной (Sonnenblick, 1962). При той же исходной длине миокардиального волокна любое нарастание скорости их укорочения при постоянном напряжении



(силе) либо увеличение напряжения при постоянной скорости укорочения указывают на усиление сократительной функции сердечной мышцы.

Очень интересны исследования Sonnenblick и соавторов (1966), предложивших оригинальную методику определения силы—скорости сердечной мышцы. Основной принцип этого метода заключается с следующем. Во время операции на сердце к эпикардиальной поверхности желудочков прикрепляли миниатюрные серебряно-танталовые пластинки. По скорости их движения, определяемой с помо-

щью серийной кинерадиографии (30 кадров в секунду), судили о скорости укорочения миокарда желудочков. Синхронная запись внутрижелудочкового давления давала информацию о силе сокращения, развиваемой миокардом желудочков при определенной длине его волокон.

Авторы изучали эффект уабаина (0,01 мг на 1 кг веса) на отношение сила/скорость у больных через 6—12 месяцев после оперативного вмешательства. При контрольном обследовании ни у одного из них не обнаружено клинических или гемодинамических признаков сердечной недостаточности. Через полчаса после внутривенного вливания уабаина наблюдалось нарастание скорости и силы сокращения сердечной мышцы: скорость сокращения миокарда желудочков повысилась в среднем на 47±5%, а скорость подъема внутрижелудочкового давления — на 23±6%. Несмотря на явные признаки усиления сократительной функции миокарда, существенных изменений в величине минутного объема сердца не произошло.

Итак, анализ данных литературы и собственных исследований позволяет считать, что терапевтические дозы сердечных гликозидов усиливают сократительную функцию не только недостаточного, но и здорового миокарда. Отсутствие выраженных изменений или даже небольшое уменьшение минутного объема сердца, наблюдаемое после дигитализации здоровых лиц и с заболеваниями сердца в стадии компенсации кровообращения, связано с сосудистым эффектом сердечных гликозидов.

4. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА

Применение микроэлектродной техники позволило изучить влияние сердечных гликозидов на биоэлектрическую функцию миокардиальной клетки как в экспериментах на изолированных тканях, так и на животных. Качественных различий в эффекте разных препаратов дигиталиса (в сопоставимых дозах) обнаружено не было.

Дигиталисный эффект на миокардиальные клетки желудочков и волокон Пуркинье идентичен, но проявляется значительно раньше на волокнах Пуркинье.

При редкой импульсации волокон миокарда начальные изменения выражаются удлинением продолжительности потенциала действия за счет замедления фазы быстрой реполяризации — фаза 3 (рис. 10, b). При более высокой ча-

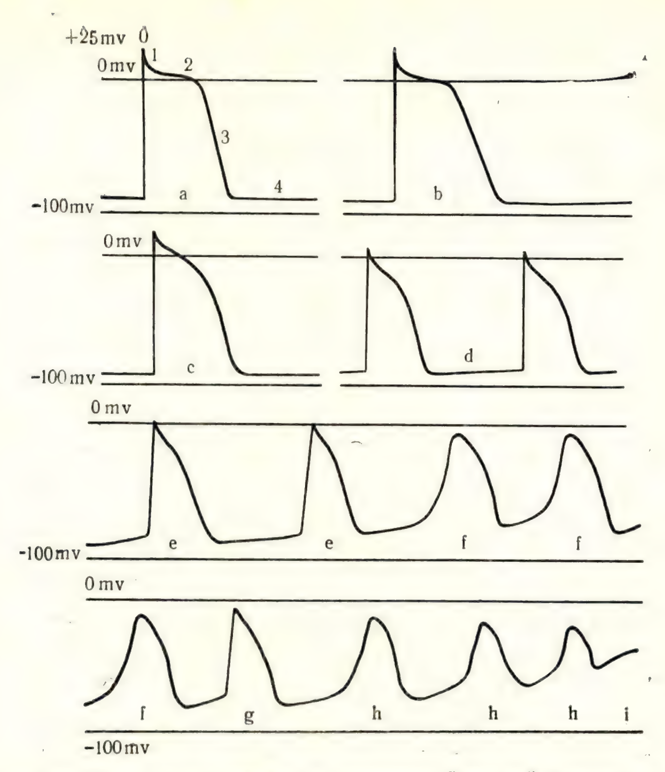


Рис. 10. Влияние строфантина на трансмембранный потенциал действия изолированного препарата волокон Пуркинье собаки (по Hoffman, Singer, 1964).

а — исходная кривая; b — увеличение продолжительности потенциала действия за счет удлинения фазы (3); с — начало прогрессивного укорочения потенциала действия за счет фазы (2); d—е — дальнейшее укорочение потенциала действия в сочетании с началом диастолической деполяризации в фазе (4); b — появление спонтанной активности и уменьшение потенциала покоя; g — единичные ответные реакции на электрическое раздражение; h — спонтанная активность волокна с прогрессирующим уменьшением потенциалов покоя и действия; i — полная потеря возбудимости.

стоте сокращений миокардиальной клетки сердечные гликозиды вызывают укорочение продолжительности потенциала действия. Это укорочение обусловлено уменьшением продолжительности фазы 2 (плато) и происходит, несмотря на замедление фазы быстрой реполяризации (рис. 10, с). В результате этих фазовых сдвигов наступает укорочение абсолютного и удлинение относительного рефрактерного периодов.

Увеличение концентрации дигиталиса приводит к уменьшению амплитуды и скорости нарастания фазы 0 потенциала действия и сопровождается замедлением проведения импульса по волокнам. При более длительном контакте с дигиталисом исчезает фаза 2 потенциала действия, резко уменьшается потенциал покоя и возбудимость[1] волокон (рис. 10, d—e).

Под влиянием сердечных гликозидов в волокнах Пуркинье происходит прогрессирующее нарастание фазы 4 (медленной деполяризации). Эти изменения наблюдаются еще до других фазовых сдвигов потенциала действия и быстро прогрессируют до появления политопной активности. Повышение автоматизма[2] сопровождается уменьшением потенциала покоя, амплитуды и скорости нарастания потенциала действия (рис. 10, f—h). Параллельно падению потенциала покоя снижается проводимость и возбудимость ткани вплоть до полной блокады проведения импульса и невозбудимости ткани.

Дигиталисный эффект на биоэлектрическую функцию миокардиальных клеток предсердий, синусового и атриовентрикулярного узлов изучен недостаточно полно. В общем характер и последовательность потенциала действия остаются такими же, как и при действии сердечных гликозидов на волокна Пуркинье и желудочки. В отличие от волокон Пуркинье синусовый узел реагирует на добавление дигиталиса в небольших концентрациях уменьшением автоматизма.

Волокна предсердия более чувствительны к дигиталисному эффекту, чем синусовый узел.

Электрофизиологический эффект сердечных гликозидов на сердце целого животного (табл. 2) может отличаться от результатов экспериментов in vitro. Множество различных факторов, включая влияние экстракардиальных нервов, изменений электролитного состава, кислотно-щелочного равновесия, избытка или дефицита ряда гормонов, витаминов и др., может сказаться на окончательных результатах дигиталисного эффекта.

Влияние сердечных гликозидов на синусовый узел. В терапевтических и токсических дозах дигиталис угнета-

---

[1] Возбудимость — способность реагировать на раздражение извне.

[2] Автоматизм — способность к спонтанному возбуждению без внешнего раздражителя.

Таблица 2

Электрофизиологический эффект сердечных гликозидов

Область воздействия	*Доза*	*Автоматизм*	*Возбудимость*	*Проводимость*
Синусовый узел	Терапевтическая	—		
	Токсическая	——		
Предсердия	Терапевтическая	—	—	—
	Токсическая	+	+	+
Атрио-вентрикулярный узел	Терапевтическая	—	—	—
	Токсическая	++	+	——
Волокна Пуркинье	Терапевтическая	—	—	—
	Токсическая	+	+	——
Желудочки	Терапевтическая	—	—	+
	Токсическая	++	+	—

Обозначения: + повышает; ++значительно повышает; — снижает; —— резко снижает.

ет синусовый автоматизм[1]. Брадикардический эффект связан как с прямым, так и с экстракардиальным влиянием сердечных гликозидов на автоматизм синусового узла. Большинство исследователей полагают, что синусовая брадикардия обусловлена главным образом повышением тонуса блуждающего нерва либо повышением чувствительности синусового узла к вагальным импульсам. Перерезка блуждающего нерва или введение атропина устраняет брадикардический эффект сердечных гликозидов. В то же время James и Nadeau (1963) при введении ацетилстрофантидина в артерию, снабжающую кровью синусовый узел собаки, не могли предупредить или устранить брадикардию ни атропинизацией, ни двусторонней ваготомией. Поскольку введение ацетилстрофантидина купировало тахикардию, вызванную раздражением симпатического нерва, урежение числа сердечных сокращений авторы объясняли антиадренергическим эффектом препарата. С равным правом результаты приведенных выше экспериментов мо-

[1] Иногда при дигиталисной интоксикации появляется синусовая тахикардия вследствие токсического повышения автоматизма синусового узла.

гут быть расценены как доказательство прямого действия сердечных гликозидов на фазу медленной диастолической деполяризации синусового узла.

Влияние сердечных гликозидов на предсердия. Небольшие дозы сердечных гликозидов снижают, токсические дозы повышают автоматизм предсердной мускулатуры. Наступающие под влиянием малых доз наперстянки замедление реполяризации и удлинение потенциала действия приводят к замедлению относительного и эффективного рефрактерного периодов, а в сердце целого животного — к уменьшению возбудимости и внутрипредсердной проводимости (прямой эффект). Повышение тонуса блуждающего нерва (косвенный эффект) приводит к уменьшению абсолютного и относительного рефрактерного периодов мышцы предсердий, повышению возбудимости и ускорению внутрипредсердной проводимости. Окончательный результат действия малых доз сердечных гликозидов на предсердия зависит от того, какой из эффектов преобладает: прямой или косвенный. Токсические дозы наперстянки, значительно ускоряя проведение импульса по предсердиям, могут обусловить появление различных предсердных тахиаритмий (см. главу V).

Влияние сердечных гликозидов на атрио-вентрикулярный узел. Одним из наиболее характерных и клинически важных электрофизиологических эффектов сердечных гликозидов является увеличение продолжительности эффективного рефрактерного периода атрио-вентрикулярного узла. Оно обусловлено как прямым, так и косвенным (ваготоническим) действием наперстянки. К импульсам блуждающего нерва чувствительны лишь верхняя и средняя части атрио-вентрикулярного узла. В терапевтических дозах сердечные гликозиды вызывают замедление атрио-вентрикулярной проводимости, которая достигает степени атрио-вентрикулярной блокады при повышении дозы вводимого препарата. Токсические дозы сердечных гликозидов повышают также автоматизм атрио-вентрикулярного узла, что имеет своим следствием появление узловых экстрасистол, пароксизмальной и непароксизмальной узловой тахикардий, диссоциации с интерференцией и ряда других сложных нарушений сердечного ритма (см. главу V).

Влияние сердечных гликозидов на миокард желудочков. Наиболее ранний прямой эффект сердечных гликозидов на миокард желудочков целого животного — укорочение потенциала действия за счет плато, несмотря на удлинение

фазы быстрой реполяризации. В этой стадии дигиталисного влияния на миокард желудочков отмечается уменьшение возбудимости (автоматизма), уменьшение абсолютного и увеличение относительного рефрактерного периодов. Увеличение доз сердечных гликозидов повышает автоматизм миокарда, что в сочетании с уменьшением проводимости в волокнах Пуркинье обусловливает появление «возвратных» экстрасистол, желудочковой тахикардии и мерцания желудочков.

Влияние сердечных гликозидов на волокна Пуркинье интактного сердца аналогично их влиянию на изолированные ткани в опытах in vitro. Уменьшение продолжительности потенциала действия находит свое отражение на ЭКГ интактного животного в виде укорочения электрической систолы — интервала QT. Бо́льшая чувствительность к дигиталисному эффекту волокон Пуркинье по сравнению с сократительным миокардом желудочков, а также субэндокардиальное расположение волокон Пуркинье объясняют (по крайней мере частично) снижением сегмента ST ЭКГ. Аналогичные изменения сегмента ST наблюдаются при субэндокардиальном повреждении миокарда, но в отличие от дигиталисного влияния на ЭКГ для субэндокардиальных инфарктов характерно удлинение электрической систолы.

Влияние сердечных гликозидов на биоэлектрическую функцию «недостаточного» сердца человека. Угнетение синусового автоматизма в подавляющем большинстве случаев является положительным терапевтическим действием дигиталиса, так как при замедленном ритме работа сердца становится экономичнее. В механизме устранения синусовой тахикардии у больных с недостаточностью кровообращения, кроме прямого угнетения синусового автоматизма, сердечные гликозиды могут восстанавливать нормальную чувствительность синусового узла к влиянию экстракардиальных нервов и ваготропный эффект дигиталиса.

Однако урежение пульса у больных с сердечной недостаточностью в подавляющем большинстве случаев является вторичным по отношению к положительному эффекту сердечных гликозидов и появляется одновременно с другими клиническими симптомами улучшения кровообращения. Увеличение минутного объема сердца и снижение давления в полых венах под влиянием лечения сердечными гликозидами приводят к разрыву рефлекторной дуги

Бейнбриджа (полые вены — ускоряющие нервы сердца — синусовый узел) и нормализации числа сердечных сокращений. Из 78 наблюдавшихся нами больных, у которых удалось добиться компенсации кровообращения, лишь у 2 уменьшение степени синусовой тахикардии предшествовало отчетливому улучшению клинической картины и, по-видимому, было обусловлено первичным ваготропным эффектом наперстянки. В пользу такого предположения свидетельствовало появление у этих больных выраженной дыхательной (синусовой) аритмии. Замедление синусового ритма у больных с недостаточностью кровообращения исключительно редко обусловлено прямым эффектом сердечных гликозидов на ткань синусового узла. Оно встречается либо при дозах препарата, близких к токсическим, либо при значительном снижении толерантности к сердечным гликозидам. Выраженная синусовая брадикардия (менее 45 сокращений в минуту) является уже симптомом токсического эффекта сердечных гликозидов и не устраняется введением больших доз атропина. С другой стороны, у больных с синусовой тахикардией, не связанной с сердечной недостаточностью, замедление ритма обусловлено главным образом прямым действием больших (субтоксических) доз сердечных гликозидов на автоматизм синусового узла.

Замедление атрио-вентрикулярной проводимости при синусовом ритме не служит безусловным противопоказанием к назначению сердечных гликозидов декомпенсированным больным, но требует известной осторожности и тщательного клинического и электрокардиографического контроля, особенно при атрио-вентрикулярной блокаде II степени. Опасаться дальнейшего ухудшения проводимости при полной поперечной блокаде не приходится: «полнее» она не станет. Напротив, в ряде случаев число желудочковых сокращений может возрасти за счет повышения автоматизма атрио-вентрикулярного узла или пучка Гиса.

Угнетение атрио-вентрикулярной проводимости дигиталисом оказывается полезным у больных с тахисистолической формой мерцания предсердий. Оно позволяет отфильтровать из огромного количества импульсов, поступающих к узлу Ашофа — Тавара от мерцающего предсердия, наиболее сильные, на которые сердце может ответить рабочим сокращением. При сравнительно небольших дозах сердечного гликозида тормозится проведение к желудочкам наиболее слабых сердечных импульсов, а урежение ритма в



Рис. 11. Механизмы дигиталисного урежения числа желудочковых сокращений у декомпенсированных больных с мерцательной аритмией (схема по Goodman и Gilman, 1956, в нашей модификации).

основном имеет «вагальный» характер: прием атропина или физическая нагрузка ведет к заметному и продолжительному увеличению числа желудочковых сокращений. С увеличением дозы препарата начинает преобладать его прямое угнетение атрио-вентрикулярной проводимости. При достижении «полной дигитализирующей» дозы физическая нагрузка или введение атропина вызывает лишь небольшое и кратковременное учащение сердечного ритма (рис. 11). Дальнейшее увеличение дозы кардиоактивного гликозида может привести к полной поперечной блокаде сердца или другим опасным нарушениям сердечного ритма.

«Коварство» дигиталисной блокады заключается в сочетании ее с частым желудочковым ритмом. В те времена, когда в некоторых клиниках принято было назначать дигиталис всем больным с крупозной пневмонией, мы (Б. Е. Вотчал) наблюдали больного, при выслушивании сердца которого после благополучно миновавшего кризиса пора-

жало удивительное постоянство ритма в положении лежа и сидя — около 60 ударов в минуту. Перед этим больной высоко лихорадил в течение недели и был резко ослаблен. Электрокардиограмма показала полную блокаду сердца. Через несколько дней после отмены дигиталиса блокада исчезла.

Повышение возбудимости (гетеротопного автоматизма) под влиянием дигиталиса в большинстве случаев сказывается на сердце отрицательно, так как приводит к появлению различных эктопических аритмий. Гетеротопные очаги (воспаление, ишемия, дегенерация) в условиях нормальной возбудимости окружающего их миокарда недостаточно активны, чтобы вызвать экстрасистолическое сокращение, но под влиянием наперстянки их активность повышается.

«Парадоксальный» эффект сердечных гликозидов. Нарушения возбудимости, автоматизма и проводимости, обусловленные различными поражениями миокарда, могут лишь усиливаться сердечными гликозидами, поскольку нет точки приложения для терапевтического воздействия. Поэтому в указанных ситуациях некоторые врачи опасаются применять дигиталис. Однако следует иметь в виду, что в ряде случаев сердечной недостаточности в основе экстрасистолической аритмии и нарушений проводимости лежат обратимые дистрофические изменения гипертрофированных участков миокарда. Вследствие антидистрофического действия сердечных гликозидов создаются условия для «парадоксального» улучшения проводимости и угнетения возбудимости. Улучшение обмена проявляется более ярко, чем прямое фармакологическое действие гликозидов на миокард. Хорошо известно, например, что экстрасистолы могут не только появиться, но и исчезнуть при лечении наперстянкой и ее производными (А. М. Сигал, 1958; Б. Е. Вотчал, 1961, 1965; Fischberg, 1937; Scherf и Beud, 1939).

Менее известна возможность улучшения нарушенной проводимости при лечении сердечными гликозидами больных с недостаточностью кровообращения. Из 112 больных с внутрижелудочковой или атрио-вентрикулярной блокадой у 8 мы наблюдали такое «парадоксальное» улучшение проводимости.

Больная Б., 66 лет. Находилась в клинике с 3 по 29 мая 1963 г. по поводу распространенного атеросклероза с преимущественным поражением аорты и венечных артерий сердца, хронической коро-

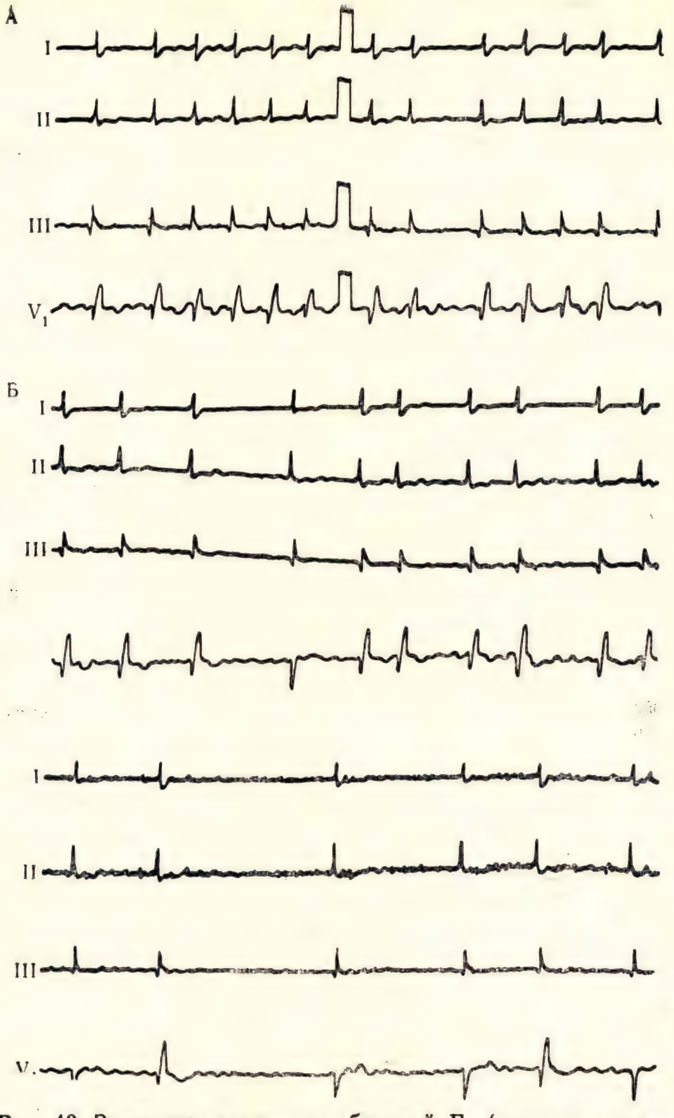


Рис. 12. Электрокардиограмма больной Б. (скорость движения бумаги — 25 мм/сек).

А — от 14/V 1963 г.; Б — от 17/V 1963 г. (4-й день лечения лантозидом); **В — от 20/V 1963 г.** (получила полную дозу действия лантозида).

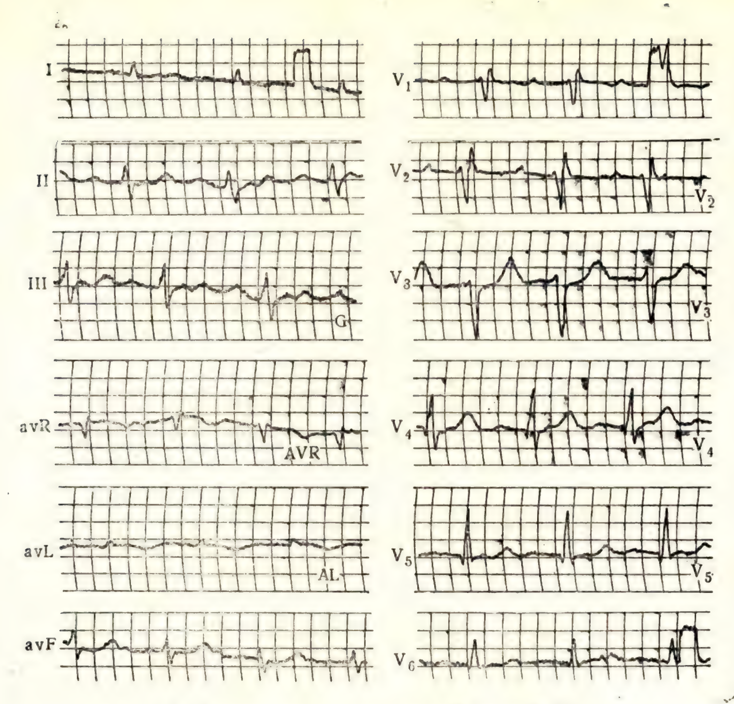
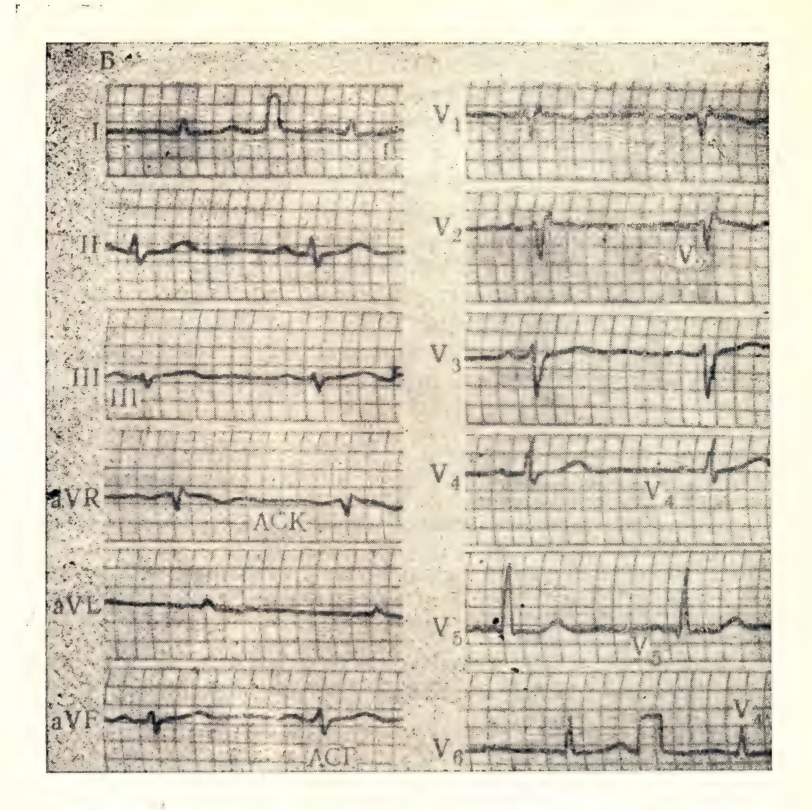


Рис. 13. Электрокардиограмма больной Т.
А — до лечения; Б — на 8-й день лечения строфантином.

нарной недостаточности, стенокардии напряжения и покоя, атеросклеротического кардиосклероза, тахисистолической формы мерцания предсердий, блокады правой ножки пучка Гиса, недостаточности кровообращения IIБ степени.

Объективно: состояние больной тяжелое. Выраженная одышка в покое, усиливающаяся при малейшем физическом усилии. Ортопноэ. Акроцианоз. Анасарка. Правосторонний гидроторакс. Асцит. Печень выступает из-под реберного края на 12—14 см, болезненна при пальпации. Сердце значительно увеличено влево, тоны глухие. Тахисистолическая форма мерцания предсердий с числом желудочковых сокращений до 160 в минуту и большим дефицитом пульса. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. На ЭКГ: мерцание предсердий с числом желудочковых сокращений около 160 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса ($QRS = 0{,}14$ секунды).

Внутривенное введение 0,25 мг строфантина в сутки с 3 по 5 мая, а затем лечение наперстянкой в свечах (0,3—0,4 г в сутки) с 6 по 14 мая без выраженного эффекта. Несмотря на одновременное лечение мочегонными средствами (новурит, фонурит), симптомы застойной недостаточности сердца оставались значительно выраженными.



На ЭКГ от 14/V 1967 г. (рис. 12, А): число желудочковых сокращений 130 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса. Удлинение электрической систолы ($\Delta QT = +0{,}05$ секунды).

Начато более энергичное лечение лантозидом: 14 и 15 мая по 90 капель, с 16 по 18 мая — по 60 капель и, наконец, с 19 мая до выписки — по 45 капель в сутки. С 16 мая отмечен обильный диурез (без применения мочегонных) и быстрое обратное развитие симптомов недостаточности кровообращения.

На ЭКГ от 17/V 1967 г. (рис. 12, Б): урежение числа сердечных сокращений до 77 в минуту, укорочение электрической систолы ($\Delta QT = -0{,}02$ секунды), появились единичные комплексы *QRS* нормальной продолжительности. Это «разблокирование» выражено еще более отчетливо на ЭКГ от 20 мая (рис. 12, В). Большинство комплексов *QRS* имеет нормальную продолжительность (0,08 секунды), а оставшиеся единичные «заблокированные» комплексы симулируют наличие желудочковых экстрасистол.

Таким образом, лечение терапевтическими дозами лантозида привело к «парадоксальному» улучшению внутрижелудочковой проводимости. Кроме прямого антидистрофи-

ческого влияния лантозида на проводящую систему желудочков, улучшение проводимости по правой ножке пучка Гиса могло быть также связано с косвенным действием гликозидов наперстянки. Урежение числа сердечных сокращений и более продолжительная диастола создавали условия для более полного восстановления внутрижелудочковой проводимости к моменту очередного суправентрикулярного импульса. Менее вероятна возможность улучшения проводимости за счет гипокалиемии (Bacaner, 1958), поскольку при энергичном лечении мочегонным у больной сохранялась блокада правой ножки пучка Гиса.

Приводим случай, иллюстрирующий «парадоксальное» действие строфантина на атрио-вентрикулярную проводимость.

Больная Т., 52 лет. 11/I 1965 г. консультирована нами в нейрохирургическом отделении больницы имени С. П. Боткина, куда поступила для оперативного лечения опухоли спинного мозга. Диагностирован сочетанный порок митрального клапана в стадии недостаточности кровообращения IIA степени.

На ЭКГ от 11 января (рис. 13, А): синусовая тахикардия (120 сокращений в минуту), признаки гипертрофии обоих желудочков сердца, атрио-вентрикулярная блокада I степени (интервал $P—Q=0{,}22—0{,}24$ секунды).

После внутривенного введения строфантина по 0,25 мг в сутки в течение 8 дней симптомы недостаточности кровообращения полностью исчезли. На ЭКГ от 19 января (рис. 13, Б): урежение синусового ритма до 60 в минуту, нормализация атрио-вентрикулярной проводимости (интервал $P — Q = 0{,}16$ секунды).

Как и в первом случае, трудно исключить косвенное влияние сердечного гликозида на улучшение функции проводимости. Урежение синусового ритма, удлинив время «отдыха» атрио-вентрикулярного узла, способствовало улучшению условий для прохождения по нему импульса из предсердий.

В литературе встречаются и другие объяснения «парадоксального» действия сердечных гликозидов на атрио-вентрикулярную проводимость. Malamos и сотрудники (1963) улучшение атрио-вентрикулярной проводимости и ликвидацию атрио-вентрикулярной блокады под влиянием дигоксина объясняют более выраженным укорочением рефрактерного периода узла Ашофа — Тавара сравнительно с прямым или косвенным (через блуждающий нерв) тормозящим эффектом препарата на атрио-вентрикулярную проводимость. В эксперименте введение ацетилстрофантидина непосредственно в атрио-вентрикулярный узел приво-

дит к уменьшению его барьерной функции (Boduas et al., 1955).

Весьма вероятно, что «парадоксальное» улучшение нарушенной проводимости под влиянием сердечных гликозидов обусловлено не одним, а несколькими факторами. Возможность такого «парадоксального» эффекта наперстянки и ее гликозидов следует иметь в виду при лечении больных с недостаточностью кровообращения.

5. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА ЭКГ

Самыми ранними и наиболее характерными электрокардиографическими признаками влияния сердечных гликозидов на миокард является укорочение электрической систолы, «корытообразное» смещение сегмента *ST*, уплощение или появление отрицательного зубца *T* (В. Ф. Зеленин, 1911).

McMillan и Bellet (1950) различают 4 стадии действия наперстянки на нормальные зубцы *T* и сегмент *ST* электрокардиограммы. Для первой стадии «дигиталисного эффекта» характерно лишь небольшое снижение зубца *T* без изменения его формы. Небольшое снижение сегмента *ST* ниже изоэлектрической линии типично для второй стадии. При достижении третьей стадии действия наперстянки изменения конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы выражаются в отчетливом «прогибании» сегмента *ST*, образующего с восходящим коленом зубца *T* почти прямой угол. Нисходящее колено зубца *T* постепенно возвращается к изоэлектрической линии, что зависит, возможно, от слияния его с зубцом *U*. При четвертой стадии «дигиталисного эффекта» сегмент *ST* почти отвесно опускается книзу, зубец *T* становится двухфазным (— +).

Характерные изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ появляются через 30—35 минут после внутривенного введения дигитоксина, достигают максимума через 3—4 часа и исчезают через несколько дней. Иногда «дигиталисный эффект» обнаруживается еще через 2—3 недели после отмены дигитоксина или порошка из листьев наперстянки. В течение этого периода даже при полном восстановлении исходной ЭКГ изменения конечной части желудочкового комплекса могут снова появиться при возобновлении лечения пурпурной наперстянкой в значительно меньших дозах, прежде не влиявших на электрокардио-

грамму (Aschenbrenner, 1935). Применение препаратов шерстистой наперстянки и строфантина вызывают аналогичные изменения ЭКГ, но их выраженность и продолжительность гораздо меньше, чем при лечении пурпурной наперстянкой (Kwitt, Gold и Cattel, 1940).

Электрическая систола (интервал *QT*) под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов неизменно укорачивается. Нередко укорочение интервала *QT* предшествует уменьшению амплитуды зубца *T*, т. е. появляется еще до первой стадии «дигиталисного эффекта» (Schellong и Stetzer, 1936).

Характерные для действия сердечных гликозидов изменения зубца *T* и сегмента *TS* является следствием укорочения или полного исчезновения плато на монофазной кривой тока действия миокарда желудочков. Этим же, по-видимому, объясняется и укорочение интервала *QT*. Если эти изменения монофазной кривой тока действия захватывают всю мускулатуру желудочков, сегмент *T* отклоняется дискордантно к главному вектору *QRS*, а высота зубца *T* снижается без изменения его формы (Schellong и Stetzer, 1936). Вследствие укорочения кривой тока действия наступает относительное (очень редко и абсолютное) расширение комплекса *QRS*, что может обусловить выраженное снижение конечной части сегмента *ST* и даже появление отрицательного зубца *T*. Это объяснение, однако, не может быть распространено на случаи снижения сегмента *ST* в отведениях, где главный зубец комплекса *QRS* направлен вниз. Здесь более закономерно предположить избирательное действие сердечных гликозидов на субэндокардиальные слои миокарда. Подобные изменения на ЭКГ встречаются при экспериментальных некрозах миокарда, вызванных введением токсических доз наперстянки.

Причины этих изменений полностью не выяснены. Появление характерных изменений на ЭКГ при назначении терапевтических доз наперстянки не могут быть обусловлены только лишь сенсибилизацией миокарда к импульсам блуждающего нерва (Nilsen и Trier, 1936), гипокалигистией или относительной коронарной недостаточностью (Lepeschkin, 1957). Наиболее вероятна связь снижения сегмента *ST* ЭКГ с большей чувствительностью к дигиталисному эффекту волокон Пуркинье и их субэндокардиальным расположением. Возможные причины снижения сегмента *ST* более подробно разбираются в соответствующих разделах (см. главы II, IV и V).

2 ГЛАВА

ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

1. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА ДИУРЕЗ

Несмотря на многовековое эмпирическое применение наперстянки в качестве мочегонного средства, механизм диуретического эффекта долго оставался неизвестным. В средние века механизм диуретического действия дигиталиса объясняли довольно примитивно и сводили к увеличению «мощности желудочка»; при чрезмерном диурезе рекомендовали добавлять к настойке дигиталиса небольшие количества опия (цит. по Cahill, 1962).

С накоплением клинического опыта и применением точных физиологических методов исследования был обнаружен мощный эффект препаратов наперстянки на сердечно-сосудистую систему. Начиная с первых десятилетий нынешнего столетия, большинство авторов связали увеличение диуреза у больных с сердечной недостаточностью, леченных препаратами наперстянки, с улучшением кровообращения и вторичным увеличением почечного кровотока и клубочковой фильтрации. У больных с отеками иного происхождения (цирроз печени, нефрозы и др.) и у здоровых применение наперстянки не вело к увеличению диуреза. Выражая мнение большинства ученых, Hatcher в 1917 г. писал: «Ни одно из лекарств этой группы (наперстянки) не вызывает увеличение диуреза вследствие прямого действия на почки. Увеличение диуреза — результат улучшения кровообращения».

В то же время Eichna и Farber (1951), не обнаружив параллелизма между величиной диуреза, с одной стороны, и изменениями клубочковой фильтрации и почечного кровотока — с другой, пришли к заключению о «прямом действии дигиталиса на почечные канальцы». Эта гипотеза нашла экспериментальное подтверждение в исследованиях Schatzmann и соавторов (1953), обнаруживших тормозя-

щий эффект сердечных гликозидов на вхождение иона Na^+ в проксимальные канальцы почек. На основании сходства в химической структуре между сердечными гликозидами и кортикостероидами Farber и соавторы (1956) предположили, что механизм диуретического эффекта наперстянки заключается в конкурентном замещении некоего «дезоксикортикостеронподобного» минералокортикоида. В последующие годы после идентификации альдостерона проверялась достоверность этой гипотезы, однако попытки выделить гликозид с преимущественно ренальным действием не увенчались успехом (Drill, Riegel, 1958).

Несмотря на эти данные, во многих руководствах и учебниках по фармакологии есть указания на более выраженное диуретическое действие препаратов морского лука в сравнении с другими кардиоактивными гликозидами. Ряд иностранных фирм рекламируют очищенные сердечные гликозиды морского лука (talusin, caradrin), обладающие якобы еще и «экстракардиальным» диуретическим эффектом.

Для проверки этого утверждения мы провели сравнительное изучение диуретического эффекта гликозида карадрин (caradrin) фирмы Laevosan Gesellshaft (Proscillaridin A) с дигоксином и изоланидом на 20 декомпенсированных больных с мерцательной аритмией. Препарат назначали попеременно с другим препаратом — эталоном (дигоксином или изоланидом) в «шахматном» порядке. Такой порядок исследования позволял сравнивать диуретический эффект разноэффективных доз карадрина (0,75—1 мг), дигоксина (0,5—0,75 мг) и изоланида (0,75—1 мг) на одном и том же больном.

Как показали результаты исследования, карадрин не обладает дополнительным «экстракардиальным» диуретическим эффектом.

Больная Р., 52 лет, находилась в клинике с 3/X по 22/XI 1970 г. по поводу ревматического порока митрального клапана с преобладанием его недостаточности, с тахисистолической формой мерцания предсердий и застойной недостаточностью сердца IIБ степени. Начальная дигитализация карадрином (препарат морского лука) и однократная дача фуроземида (40 мг) привели к урежению числа желудочковых сокращений, исчезновению дефицита пульса, увеличению диуреза, уменьшению периферических отеков, печени и застоя в легких. С переходом на поддерживающую терапию с попеременным назначением равноэффективных доз карадрина и изоланида существенных различий в величине диуреза не отмечено. Независимо от «гликозидного фона» суточный диурез состав-

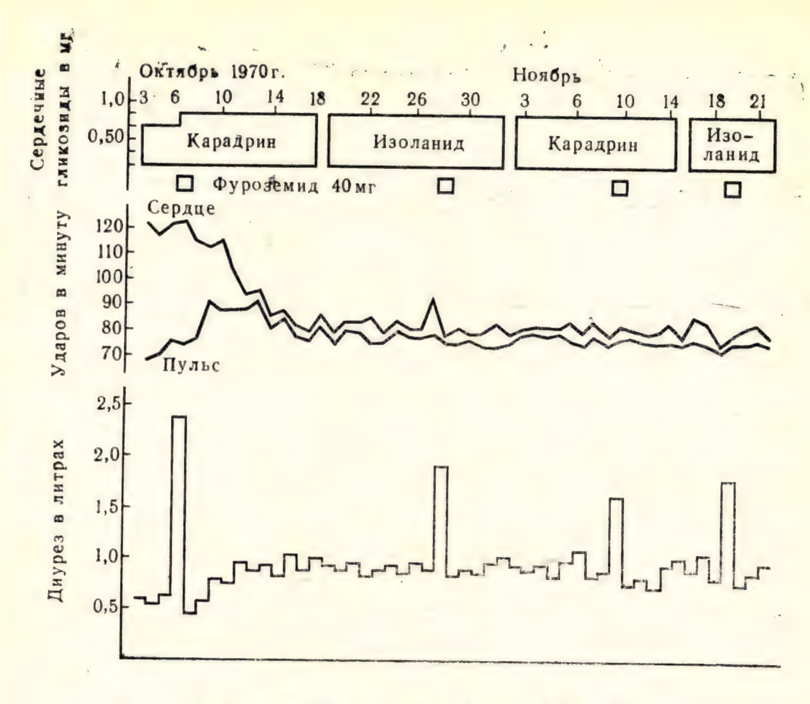


Рис. 14. Диаграмма лечения больной Р., 52 лет.

лял 700—1100 мл. Прием фуроземида вызывал увеличение диуреза до 1750—1900 мл на фоне поддерживающих доз изоланида и до 1600 мл на фоне карадрина (рис. 14).

Таким образом, хотя можно считать доказанным непосредственное действие сердечных гликозидов на канальцы почек (угнетение канальцевой реабсорбции), этот прямой эффект настолько мало выражен, что при лечении сердечной недостаточности не имеет практического значения.

2. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК

Изучение дигиталисного эффекта на венечные сосуды сердца имеет большое практическое значение, поскольку с ним тесно связано решение спорного, но чрезвычайно важного для клинициста вопроса о возможности лечения препаратами наперстянки декомпенсированных больных с коронарной недостаточностью.

Еще в 1899 г. известный французский кардиолог Huchard указывал на возможность учащения и усиления приступов грудной жабы при лечении дигиталисом больных с коронарной недостаточностью, тогда как прием внутрь небольших доз строфантина на течение коронарной недостаточности влияния не оказывал. К таким же выводам пришел в 1928 г. сотрудник клиники Г. Ф. Ланга Д. М. Абдулаев, отметивший учащение и усиление приступов стенокардии при лечении 10 больных коронарной недостаточностью небольшими дозами наперстянки (по 0,05 г порошка 3 раза в сутки). Возможность появления или учащения ангинозных болей под влиянием дигиталисной терапии, отмеченная и рядом других клиницистов (Levy et al., 1940; Edens, 1929; Gilbert и Fenn, 1932, и др.), а также более раннее выявление или усиление электрокардиографических симптомов «ишемии» как после нагрузки, так и в покое (Kawai и Hultgreen, 1964) способствовали распространению мнения о том, что коронарная недостаточность является противопоказанием к назначению наперстянки и ее препаратов.

Другая довольно многочисленная группа клиницистов не только не разделяла такую точку зрения, но считала хроническую коронарную недостаточность показанием к применению наперстянки и ее препаратов. Так, С. П. Боткин в «Клинических лекциях» указывал, что при учащении приступов грудной жабы «большую помощь оказывало систематическое употребление наперстяночной травы». Румынский кардиолог Danielopolu (1927) также отметил отличный лечебный эффект дигитоксина у больных грудной жабой. Askey (1951) при назначении дигитоксина (0,6 мг в сутки первые два дня, затем по 0,2 мг до конца лечения) больным в острой стадии инфаркта миокарда не наблюдал учащения сердечных аритмий и случаев внезапной смерти по сравнению с контрольной группой больных инфарктом миокарда, не получавших сердечных гликозидов. Boyer (1955) привел клинический пример хорошей переносимости сердечных гликозидов при инфаркте миокарда: у 45-летнего больного в острой стадии трансмурального инфаркта передней стенки левого желудочка после парентерального введения 3,6 мг лантозида С за сутки (по ошибке) побочных явлений не было.

В своей монографии «Коронарная болезнь» Plotz (1961) писал: «Я в течение многих лет применял наперстянку при инфаркте миокарда и неизменно получал только хорошие

результаты». При тщательном клиническом обследовании 120 больных грудной жабой без недостаточности кровообращения Gold и сотрудниками (1938) не обнаружилось достоверного учащения ангинозных приступов даже при больших дозах наперстянки. Учащение приступов стенокардии могло иметь место и при назначении индифферентных веществ («пустышек», или так называемых плацебо).

Данные экспериментальной фармакологии, указывающие не сужение коронарных сосудов под влиянием наперстянки, казалось, служили обоснованием правильности мнения противников применения дигиталиса при коронарной недостаточности.

В опытах на изолированном сердце или препаратах венечных артерий экспериментального животного большинство исследователей обнаружили выраженный сосудосуживающий эффект как производных дигиталиса, так и строфантина (А. И. Левитский, 1904; Н. Д. Стражеско, 1910; Eppinger и Hess, 1908—1909; Cushny, 1925; Fenn и Gilbert, 1932, и др.). А. С. Саратиков и Л. П. Алексеева (1963) подтвердили данные Н. Д. Стражеско о коронаросуживающем действии строфантина: при его добавлении к раствору, пропускаемому через венечные сосуды изолированного сердца кошки, количество жидкости, оттекающей из коронарного синуса, заметно уменьшалось. С течением времени сосудосуживающий эффект строфантина нарастал. Некоторые авторы отмечают качественно различный эффект на венечный кровоток препаратов дигиталиса и строфантина. По данным Д. М. Абдулаева (1928 и 1961), проводившего эксперименты на оживленном человеческом сердце, строфантин в концентрациях 1 : 1 000 000 и 1 : 1 500 000 вызывал расширение венечных артерий, а дигиталис (в эквивалентных дозах) их суживал. При этом, по-видимому, имело значение исходное состояние венечных артерий и миокарда. В опытах с перфузией оживленного сердца Kauntz и Smith (1938) показали, что наперстянка вызывала уменьшение коронарного кровотока в здоровом сердце и увеличение его в расширенном.

Еще более разноречивые данные были получены при исследованиях на сердечно-легочном препарате и на интактных животных. Введение сердечных гликозидов в дозах, соответствующих в клинике терапевтическим, вызывало небольшое уменьшение (Gilbert и Fenn, 1932) или транзиторное увеличение (Meyer, 1912; Bodo, 1928) объема коро-

нарного кровотока. Bond (1910), Sakai и Saneyoski (1914—1915) не могли обнаружить отчетливых изменений в коронарном кровотоке ни после введения строфантина, ни после препаратов наперстянки. В большинстве экспериментов влияние сердечных гликозидов на отток крови из коронарных сосудов бывает двухфазным: небольшое начальное понижение оттока крови из коронарного синуса в течение 5—10 минут сменяется более выраженным его увеличением (Ginsberg et al., 1938). При произвольном сохранении постоянства объема коронарного кровотока внутривенное введение лантозида С наркотизированным собакам вызывало отчетливое увеличение сопротивления венечных артерий сердца (Gracey и Brandfonbrenner, 1963).

Г. Н. Лакоза (1963) в опытах на наркотизированных кошках отметил различие в эффекте на коронарные сосуды и потребление кислорода сердечной мышцей между дигиланидом С (изоланидом) и олиторизидом (препаратом типа строфантина). Олиторизид в дозе 0,01 мг на 1 кг веса вызывал выраженное увеличение коронарного кровотока, сопровождающееся менее выраженным повышением потребления кислорода миокардом, тогда как дигиланид С в дозе 0,05 мг на 1 кг веса уменьшал отток крови из коронарного синуса, существенно не меняя потребление кислорода сердечной мышцей. Надо полагать, что результаты исследования зависели не столько от вида сердечного гликозида, сколько от дозы препарата: доза дигиланида С (0,18 КЕД на 1 кг веса) в два с половиной раза превышала дозу олиторизида (0,07 КЕД на 1 кг веса).

При экспериментальном инфаркте венечные сосуды сердца более чувствительны к кардиоактивным гликозидам. Е. А. Веселова (1963) показала, что внутривенное введение строфантина, эризимида и дигитоксина в дозах, не вызывающих изменений коронарного кровотока и поглощения сердцем кислорода у здорового животного, при экспериментальном инфаркте у кошек значительно увеличивает эти показатели и улучшает ЭКГ. Сердечные гликозиды в дозах, увеличивающих коронарный кровоток и поглощение сердцем кислорода у здорового животного, при экспериментальном инфаркте значительно уменьшают эти показатели, вызывают падение артериального давления и появление сердечных аритмий. Значительное повышение токсичности сердечных гликозидов при экспериментальном инфаркте отмечали также и другие исследователи (В. В. Гацура, 1956; П. П. Провоторова, 1960, и др.).

Имеются лишь единичные исследования влияния сердечных гликозидов на венечные сосуды человека. Bing и соавторы (1950) показали, что введение строфантина здоровым людям уменьшает минутный объем сердца, не изменяя венечный кровоток и поглощение миокардом кислорода. При недостаточности сердца строфантин также не меняет объем коронарного кровотока и потребление сердцем кислорода, хотя работа и эффективность сердца при этом значительно увеличиваются.

Подытожив современные данные экспериментальной фармакологии, Wegria (1951) пришел к убеждению, что терапевтические дозы гликозидов наперстянки не суживают венечных сосудов сердца, а скорее расширяют их.

Практический врач оказывается в трудном положении при лечении коронарной недостаточности в сочетании с недостаточностью кровообращения. Выход обычно находят в применении строфантина, который немецкий кардиолог Edens, всю жизнь посвятивший изучению препаратов наперстянки, назвал «молочком стареющего сердца». На первый взгляд выход правилен. В случае сомнения действуют всегда в интересах больного, исходя из основного закона «ne nocere» («не повреди!»). Но как практически поступить с больными, страдающими стенокардией и хронической недостаточностью кровообращения, нуждающимися в длительной, а то и пожизненной терапии сердечными гликозидами?

Для уточнения возможности длительной поддерживающей терапии сердечными гликозидами мы тщательно проанализировали 87 историй болезни больных с коронарной недостаточностью с частыми приступами стенокардии, получавших в нашей клинике в связи с недостаточностью кровообращения дигиталис и его препараты (лантозид, дигоксин, изоланид, дигитоксин, кордигит). У 45 из 87 больных прием препаратов наперстянки не влиял на частоту и интенсивность ангинозных приступов. У 40 больных наступило улучшение (из них у 16 приступы стенокардии исчезли совсем), несмотря на лечение наперстянкой или благодаря этому лечению, так как это улучшение наступало параллельно исчезновению симптомов недостаточности кровообращения. Только у двух больных после приема препаратов наперстянки ангинозные приступы участились.

Больная С., 77 лет. Находилась в клинике с 6/X по 30/XI 1963 г. по поводу атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза, хронической коронарной недостаточности, стенокардии напря-

жения и покоя, сердечной недостаточности IIБ степени. Внутривенное вливание коргликола (0,6 мг в сутки) привело на 12-й день лечения к уменьшению симптомов декомпенсации сердца и урежению числа ангинозных приступов. После перехода на прием лантозида внутрь (75 капель в сутки в течение 4 дней, затем по 40 капель в сутки) одновременно с восстановлением компенсации кровообращения прекратились приступы стенокардии.

Заслуживает внимания факт полного прекращения (у 14 больных) или урежения (у 3 больных) ангинозных болей после увеличения суточной дозы препаратов наперстянки, хотя начальное лечение небольшими дозами лантозида (15—20 капель в сутки) или настоем горицвета (2—4 г на 200 мл воды, по 1 столовой ложке 3 раза в день) сопровождалось временным учащением приступов стенокардии.

Больной С., 52 лет. Находился в клинике с 10/I по 23/III 1963 г. по поводу распространенного инфаркта с развитием хронической аневризмы передней стенки левого желудочка. При активизации больного в период консолидации инфаркта — учащение приступов стенокардии и нарастание симптомов сердечной недостаточности (одышка, застойные хрипы в легких, увеличенная и болезненная печень). После назначения настоя из горицвета в виде адонисового чая (2 г на 200 мл воды в сутки) отмечались увеличение числа и продолжительности ангинозных приступов, тошнота, боли в подложечной области и правом подреберье. Через 4 дня приема лантозида (по 45 капель в сутки) отмечено значительное урежение, а затем и полное прекращение приступов стенокардии, постепенное исчезновение симптомов сердечной недостаточности.

Таким образом, наши наблюдения не позволяют поддержать довольно распространенное мнение о том, что «сама компенсация может вызвать усиление и учащение приступов грудной жабы» (А. Даниелополу, 1927). Не исключено, конечно, что наблюдаемая рядом авторов интенсификация ангинозных приступов по мере компенсации кровообращения связана с повышением активности больных и, следовательно, с увеличением степени физической нагрузки, вызывающей аноксическую боль.

Явная зависимость учащения приступов стенокардии от введения сердечных гликозидов отмечена нами лишь у 2 из 87 больных.

Ангинозные боли учащались и усиливались как после лечения препаратами наперстянки, так и после введения строфантина или коргликона, оказывающих менее выраженный вагальный эффект. Назначение атропина в терапевтических дозах не влияло на частоту приступов грудной жабы.

Больной В., 78 лет. Находился в клинике с 13/IX по 14/XII 1963 г. по поводу ангиогенного и постинфарктного кардиосклероза, блокады левой ножки пучка Гиса, сердечной недостаточности III степени.

Отмечались частые приступы стенокардии напряжения и покоя. Через несколько дней после внутривенного вливания строфантина по $^1/_4$ ампулы 0,05% раствора (0,125 мг) в сутки одновременно с некоторым уменьшением симптомов сердечной недостаточности (уменьшение одышки и периферических отеков, урежение числа сердечных сокращений) значительно сократилась частота ангинозных приступов. Однако небольшое увеличение суточной дозы строфантина (с $^1/_4$ до $^1/_3$ ампулы) при попытке добиться большей степени компенсации кровообращения сопровождалось значительным учащением и усилением загрудинных болей.

Аналогичное «сгущение» ангинозных приступов отмечалось на 5-е сутки приема лантозида по 20 капель 3 раза в день. Снижение дозы лантозида до 40 капель в сутки привело к почти полному прекращению ангинозных приступов без нарастания симптомов сердечной недостаточности.

Надо полагать, что основная причина усиления ангинозных болей у больного В. (как, возможно, и у другого больного, С., 82 лет) была связана с назначением больших доз гликозидов. Хотя применяемые дозы строфантина и лантозида не превышали «средних терапевтических», для пожилого больного с выраженными изменениями миокарда они оказались, по-видимому, субтоксическими. Такое предположение подтверждает факт почти полного прекращения ангинозных жалоб без нарастания симптомов сердечной недостаточности после уменьшения суточной дозы сердечных гликозидов.

Появление электрокардиографических симптомов «дигиталисного действия» отмечено нами почти у всех больных с коронарной недостаточностью, лечившихся сердечными гликозидами. Однако смещение сегмента ST ниже изоэлектрического уровня, а также появление или углубление отрицательного зубца T нельзя объяснить ухудшением венечного кровообращения, так как эти изменения у 14 из 16 больных появились на ЭКГ одновременно с полным прекращением приступов стенокардии. Об отсутствии связи между появлением электрокардиографических признаков «дигиталисного действия» и ухудшением коронарного кровотока свидетельствуют результаты наших электрокардиографических обследований здоровых людей.

У 22 из 27 мужчин (от 17 до 24 лет), не страдавших ишемической болезнью сердца и с нормальной исходной ЭКГ (рис. 15, А), после введения средней полной дозы ацедоксина мы отмечали отчетливое снижение сегмента

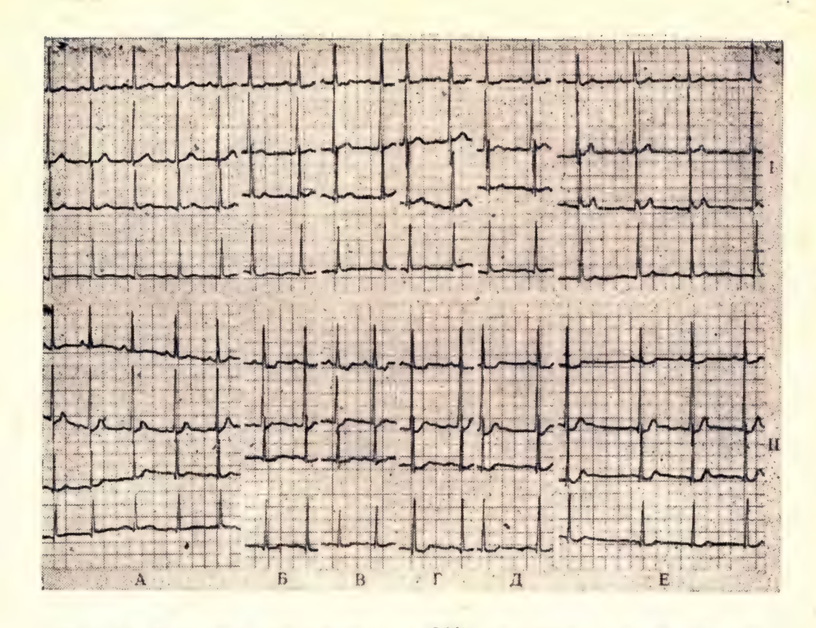


Рис. 15. Влияние ацедоксина на ЭКГ здорового юноши 17 лет.
I — ЭКГ в покое; II — после физической нагрузки (скорость движения бумаги 25 мм/сек).
А — до дигитализации; Б — после получения полной дигитализирующей дозы; В — после дигитализации и приема 1 таблетки нитроглицерина под язык; Г — после дигитализации и через час после внутривенного вливания 40 мг папаверина; Д — после дигитализации во время кислородной ингаляции; Е — после дигитализации и через $1\frac{1}{2}$ часа после приема внутрь 5 г хлористого калия.

ST и зубца *T*. После дозированной физической нагрузки по Мастеру эти изменения на ЭКГ стали более выраженными, а у 10 обследуемых обнаружен «ишемический» тип снижения сегмента *ST* и появление отрицательного зубца *T* (рис. 15, Б).

Тем не менее мы не можем считать эти изменения результатом коронаросуживающего действия ацедоксина по следующим соображениям. Во-первых, ни у одного из обследуемых не отмечено появления стенокардических болей ни в покое, ни после физической нагрузки, даже после так называемой двойной пробы Мастера, когда электрокардиографические изменения были наиболее выражены. Во-вторых, прием нитроглицерина (рис. 15, В), папаверина (рис. 15, Г), других коронарорасширяющих средств и кислорода (рис. 15, Д) не влиял на результаты пробы Мастера. В-третьих, во всех случаях после дигита-

лизации мы отмечали достоверное уменьшение продолжительности электрокардиографической систолы, тогда как изменения ЭКГ при коронарной недостаточности неизменно сопровождаются ее увеличением. Наконец, прием внутрь хлористого калия у всех обследуемых привел либо к значительному уменьшению изменений ЭКГ, либо к полной ее нормализации (рис. 15, Е).

В последнее время В. С. Смоленский и сотрудники (1968) при клиническом и поликардиографическом исследованиях обнаружили отрицательное влияние строфантина на сердечную мышцу больных в острой стадии инфаркта миокарда. При однократном внутривенном введении 0,5 мг строфантина больным с синусовой тахикардией, но без других клинических симптомов сердечной недостаточности не наступало ни урежения ритма, ни положительных сдвигов в гемодинамике и фазовой структуре систолы левого желудочка. При курсовом лечении (0,5 мг строфантина в 20 мл 40% раствора глюкозы в течение 10 дней) отмечалось неблагоприятное влияние препарата на клиническую картину и исход заболевания: 8 из 23 больных умерли, у 5 развилась подострая аневризма, тогда как в контрольной группе летальных случаев не выявлено и клинических признаков развития аневризмы сердца не отмечено. При курсовом лечении строфантином отмечалась исключительно продолжительная стадия монофазной кривой на ЭКГ (от 16 до 23 дней); нормализация фазовой структуры систолы происходила позже. Можно согласиться с авторами, что сложные нарушения обмена миокарда (окислительного фосфорилирования, электролитного баланса) в острой стадии инфаркта миокарда повышают чувствительность к токсическому эффекту сердечных гликозидов (см. главу V). В то же время авторы применяли для курсового лечения строфантин в дозе, почти в два раза больше средней. Точки приложения для терапевтического действия строфантина (гипертрофированного мышечного волокна в стадии обратимых дистрофических изменений) у наблюдавшихся ими больных, по-видимому, не было, ибо отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности.

Обзор литературы и собственные наблюдения позволяют нам подтвердить положение С. П. Боткина о том, что «при учащении приступов грудной жабы большую пользу оказывало систематическое употребление наперстяночной травы», с добавлением: «в случаях, где последняя показана» (т. е. при недостаточности кровообращения).

3. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА ЛЕГОЧНЫЙ КРОВОТОК

В эксперименте сердечные гликозиды оказывают выраженное сосудосуживающее действие на изолированную легочную артерию (Macht, 1914). Выявление прямого действия на сосуды легких целого животного сложнее, ибо на расчетное сопротивление сосудов легких оказывают влияние изменения величины легочного кровотока, давление в легочной артерии и левом предсердии, а также внутриальвеолярное давление. Зависимость сопротивления сосудов легких от указанных величин определена следующей формулой (Auld, 1960):

$$\text{С.Л.С.} = \frac{\text{Л.А.Д.} - \text{Л.П.Д.}}{\text{Л.К.}},$$

где С. Л. С. — сопротивление легочных сосудов в $\frac{\text{мл/мин}}{\text{л}}$; Л.А.Д. — давление в легочной артерии в мм рт. ст.; Л. П. Д. — давление в левом предсердии в мм рт. ст. и Л. К. — легочный кровоток (соответствует минутному объему сердца) в литрах в минуту.

Как следует из формулы, при неизменном давлении в левом предсердии увеличение сопротивления току крови в легочных сосудах следует ожидать либо при увеличении давления в легочной артерии либо при уменьшении минутного объема сердца. После введения сердечных гликозидов у большинства экспериментальных интактных животных наблюдалось увеличение периферического легочного сопротивления. Это увеличение было значительно больше, чем можно было предполагать на основании изменений минутного объема сердца и давления в легочной артерии и левом предсердии («пассивные изменения резистентности легочных сосудов»), что указывало на непосредственный тонический эффект сердечных гликозидов на гладкую мускулатуру легочных сосудов (Kim и Aviado, 1961; Momma et al., 1970). При экспериментальном легочно-аортальном свище в стадии сердечной недостаточности введение ацетилстрофантидина животному сопровождалось повышением давления в легочной артерии и еще более выраженным увеличением минутного объема сердца, что привело к снижению сопротивления легочных сосудов. Однако наблюдаемое снижение значительно меньше ожидаемого.

У больных с левожелудочковой сердечной недостаточностью введение сердечных гликозидов сопровождается вы-

раженным снижением давления в легочной артерии при увеличении количества крови, протекающей через легочные сосуды за единицу времени.

У больных с правожелудочковой недостаточностью, в частности при хроническом легочном сердце, лечение сердечными гликозидами довольно часто приводит к увеличению легочной гипертензии (Р. М. Заславская, 1966; Ferrer et al., 1950). Однако это небольшое повышение давления в легочной артерии является следствием более эффективной работы правого желудочка и увеличения легочного кровотока, resp. минутного объема сердца; расчетное сопротивление легочных сосудов и правожелудочковое диастолическое давление под влиянием дигитализации снижаются (Ferrer et al., 1950).

Таким образом, при лечении наперстянкой больных как с левожелудочковой, так и с правожелудочковой сердечной недостаточностью отмечается снижение периферического легочного сопротивления, несмотря на прямой сосудосуживающий эффект сердечных гликозидов на легочную артерию.

Следует, однако, отметить, что у больных с хроническими заболеваниями легких и выраженной гипоксией наблюдается снижение толерантности к сердечным гликозидам (см. главу V).

4. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА КРОВОТОК В ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

При сердечной недостаточности количество крови, протекающей через артерии органов брюшной полости, снижено пропорционально уменьшению минутного объема сердца. Сужение артерий спланхнического русла и увеличение сопротивления току крови в них также пропорциональны увеличению периферической резистентности сосудов, столь характерной для недостаточности кровообращения (Rapoport et al., 1958; Mason и Brunwald, 1964).

В то же время изменений в сопротивлении току крови в портальных венулах и постсинусоидальных сосудах печени не отмечается — градиент давления между ними и свободными венами печени составляет не более 2 мм рт. ст. У большинства больных с правожелудочковой или комбинированной сердечной недостаточностью отмечается значительное накопление крови в сосудах органов брюшной по-

лости, хорошо коррелирующее с высотой центрального венозного давления (Rapoport et al., 1958; Ferrer et al., 1965). При левожелудочковой недостаточности с нормальными цифрами центрального венозного давления накопления крови в венах печени и других органах брюшной полости не происходит.

Зависимость накопления крови в спланхническом русле, прежде всего в венах печени, от высоты центрального венозного давления дало основание Raparort и сотрудникам (1958) сделать заключение о «пассивной» тонической реакции вен печени и портального русла на давление, растягивающее сосуды. Снижение тонуса мышечной стенки вен при повышении внутрисосудистого давления приводит к увеличению объема крови и сохранению постоянства соотношений между объемом и давлением, растягивающим сосуды. Нарушение этого соотношения в пользу центрального венозного давления свидетельствует о повышении веномоторной активности, об «активном» сужении вен.

Под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов происходит уменьшение объема крови в венах печени и портальной системы и ее перемещение на периферию. Как показал Б. Е. Вотчал (1941) с помощью методики пондерографии, внутривенное введение 20 лягушечьих единиц концентрата ландыша — препарата со строфантиноподобным эффектом — вызывает крутое и прогрессивное уменьшение веса тела и медленное, но неуклонное нарастание увеличения веса ног. Вес грудной части сразу после введения препарата также круто нарастает, а затем уменьшается (рис. 16). Количество перемещающихся при этом масс крови довольно значительное, не менее 0,5 л. На записанной одновременно плетизмограмме пальца ноги отмечается быстрое нарастание амплитуды объемного пульса (вдвое на 3-й минуте) и увеличение артериального притока с 0,008 до 0,024 см^3 в секунду на 42-й минуте; объем пальца неуклонно увеличивается. Наблюдаемые изменения плетизмограммы позволяют объяснить причину появления ощущения «приятного тепла» в конечностях, которое декомпенсированные больные нередко отмечают после внутривенного вливания сердечных гликозидов.

Об уменьшении застоя крови в печени и улучшении ее функции после внутривенного введения строфантина свидетельствуют также наблюдения автора с помощью определения пигментов мочи по Heylmeyer. Увеличение пигментов мочи, наблюдаемое после физической нагрузки или

углекислой ванны у декомпенсированных больных с митральным пороком сердца, исчезло после успешного лечения[1].

Ferrer и сотрудники (1965) показали, что внутривенное введение 0,75—1,25 мг дигоксина больным с правожелудочковой или комбинированной сердечной недостаточностью сопровождается еще большим уменьшением количества крови, протекающей через сосуды брюшной полости, а также выраженным уменьшением объема крови в венах печеночной и портальной системы. В большинстве случаев уменьшение количества крови в спланхническом русле было выражено в большей степени, чем снижение центрального венозного давления, что свидетельствовало, по мнению авторов, об «активном» сужении вен печени и портальной системы под влиянием дигоксина.

Одновременно наблюдалось выраженное увеличение кровотока в периферических сосудах с уменьшением их резистентности.





Рис. 16. Влияние конвазида на пондерограмму и плетизмограмму больного.

---

[1] Противоречат клиническим опытам и многочисленным данным литературы исследования Р. А. Мерзона (1968), обнаружившего неблагоприятное действие сердечных гликозидов на функцию печени.

углекислой ванны у декомпенсированных больных с митральным пороком сердца, исчезло после успешного лечения[1].

Ferrer и сотрудники (1965) показали, что внутривенное введение 0,75—1,25 мг дигоксина больным с правожелудочковой или комбинированной сердечной недостаточностью сопровождается еще большим уменьшением количества крови, протекающей через сосуды брюшной полости, а также выраженным уменьшением объема крови в венах печеночной и портальной системы. В большинстве случаев уменьшение количества крови в спланхническом русле было выражено в большей степени, чем снижение центрального венозного давления, что свидетельствовало, по мнению авторов, об «активном» сужении вен печени и портальной системы под влиянием дигоксина.

Одновременно наблюдалось выраженное увеличение кровотока в периферических сосудах с уменьшением их резистентности.

[1] Противоречат клиническим опытам и многочисленным данным литературы исследования Р. А. Мерзона (1968), обнаружившего неблагоприятное действие сердечных гликозидов на функцию печени.



Рис. 16. Влияние конвазида на пондерограмму и плетизмограмму больного.

Таким образом, введение сердечных гликозидов декомпенсированным больным с портальным застоем сопровождается увеличением минутного объема сердца, сужением сосудов органов брюшной полости и расширением периферических сосудов. Такое же перераспределение крови наблюдается и у здоровых людей после физической нагрузки (Б. Е. Вотчал, 1965).

5. ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ И ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

На артериальное давление здорового человека или экспериментального животного терапевтические дозы сердечных гликозидов не оказывают существенного влияния. У ряда декомпенсированных больных с низкими цифрами артериального давления оно может несколько повыситься в результате инотропного эффекта кардиоактивного препарата и увеличения минутного объема сердца. При так называемой застойной гипертонии эффективное лечение сердечными гликозидами приводит к улучшению почечного и мозгового кровотока, в результате чего происходит нормализация артериального давления.

У большинства больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью успешное лечение препаратами наперстянки приводит к снижению центрального и периферического венозного давления. Это снижение выражено тем больше, чем выше были исходные цифры венозного давления. По мнению большинства исследователей, снижение венозного давления вторично по отношению к кардиотоническому эффекту сердечных гликозидов (Eichna и Traube, 1944; McMichael, 1959, и др.). Bloomfield и сотрудники (1948) показали, что увеличение минутного объема сердца после внутривенного введения уабаина предшествует падению центрального венозного давления. Менее закономерна связь между величиной периферического венозного давления и кардиотоническим эффектом препаратов наперстянки, что, по-видимому, обусловлено их местным действием на периферические вены.

3 ГЛАВА

ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

1. Сердечная недостаточность.
2. Суправентрикулярные тахикардия и тахиаритмия.
3. Профилактика сердечной недостаточности.

1. Сердечная недостаточность независимо от того, острая она или хроническая, право- или левожелудочковая, обусловлена ли она гипертонической болезнью, кардиосклерозом, «легочным» сердцем, врожденным или приобретенным пороками сердца, независимо от характера и частоты сердечного ритма — главное показание к назначению сердечных гликозидов. Местом приложения терапевтического эффекта сердечных гликозидов являются интактные или гипертрофированные волокна миокарда в состоянии викарной гиперфункции и обратимой дистрофии (см. главу 1). Усиление сократительной функции миокарда под влиянием кардиоактивных гликозидов сопровождается более экономным потреблением энергии, эффективность работы сердца возрастает. В результате успешного лечения препаратами наперстянки увеличивается минутный объем сердца, снижается центральное венозное давление, уменьшается застой крови в легких и печени, увеличивается диурез и исчезают периферические отеки, нормализуется число сердечных сокращений.

В тех случаях, когда недостаточность кровоснабжения органов и тканей обусловлена не столько ухудшением сократительной функции миокарда, сколько нарушением внутрисердечной гемодинамики, эффективность лечения

сердечными гликозидами значительно снижена. Так, при «чистом» митральном стенозе или слипчивом перикардите даже оптимальные сокращения миокарда не могут «исправить» гемодинамические нарушения, обусловленные сужением митрального отверстия или неполной диастолой желудочков. Некоторые клиницисты считают даже «чистый» митральный стеноз либо резко выраженное его преобладание при комбинированном пороке митрального клапана противопоказанием к назначению сердечных гликозидов. Так, Ulenbruck (1960) предостерегает от внутривенного вливания строфантина больным «чистым» митральным стенозом из-за опасности развития отека легких. Такие опасения базируются скорее на теоретических рассуждениях, нежели исходят из клинической практики. Мы не можем припомнить ни одного случая, где бы проявление отека легких у больных митральным стенозом можно было бы связать с введением сердечных гликозидов. Тем не менее вряд ли можно рассчитывать на хороший терапевтический эффект сердечных гликозидов у больных с «чистым» митральным стенозом. Как показали Braunwald и соавторы (1964), лечение уабаином больных гипертрофическим подклапанным стенозом аорты вызывало нарастание клинических симптомов сердечной недостаточности. Это ухудшение клинической картины болезни, по мнению авторов, было обусловлено еще большей обструкцией путей оттока из левого желудочка в результате повышения тонуса гипертрофированного миокарда. При переходе к тахисистолической форме мерцания предсердий или появлении других предсердных аритмий лечение уабаином было более успешным; уменьшение симптомов сердечной недостаточности объяснялось главным образом урежением числа желудочковых сокращений. При другом аортальном пороке — недостаточности аортальных клапанов — урежение числа сердечных сокращений нежелательно, ибо увеличивается непроизводительная работа левого желудочка вследствие возврата большого объема крови из аорты.

Менее эффективна гликозидная терапия у больных, где ослабление сократительной функции миокарда обусловлено не его «утомлением», а диффузным миокардитом (ревмокардитом) либо первичным нарушением обменных процессов в миокарде, например при авитаминозе (бери-бери), анемии, тиреотоксикозе и ряде других заболеваний. При некоторых дегенеративных поражениях миокарда (гемохроматоз, амилоидоз) мы встречаемся с истинно рефрак-

терной сердечной недостаточностью. Малоэффективны сердечные гликозиды при лечении сердечной недостаточности у больных коллагенозами. Е. М. Тареев указывает, что «...при декомпенсации сердца, при остром волчаночном миокардите и перикардите современные стероиды — лучшее средство по сравнению с обычно малоэффективным строфантином (в этих условиях даже аспирин оказывается сердечным средством)» [1].

Больная С., 60 лет. Поступила 23/V 1966 г. в терапевтическое отделение Больницы имени Боткина с диагнозом: инфаркт миокарда. В течение многих лет страдала сухой экземой кожи рук и лица. После перенесенного зимой 1963 г. плеврита отмечается постоянно ускоренная РОЭ. В первых числах мая 1966 г. появились боли в левой половине грудной клетки, одышка при малейшей нагрузке, приступы сердцебиения, субфебрильная температура. В ночь на 20/V — длительный приступ болей за грудиной и мерцание предсердий.

Объективно: состояние тяжелое. Акроцианоз. На коже живота розеолезно-петехиальная сыпь. Одышка, застойные хрипы в легких, увеличенная и болезненная печень. Сердце увеличено влево, тоны приглушены, шум трения перикарда. Мерцательная аритмия с числом желудочковых сокращений 144 в минуту, дефицит пульса около 25. Артериальное давление 80/60 мм рт. ст. На ЭКГ 23/V: тахисистолическая форма мерцания предсердий, отклонение электрической оси сердца влево, отрицательные зубцы *T* в I, aVL и во всех грудных отведениях.

В крови: лейкоциты 5300, нейтрофилы 90% и лимфоциты 5%; РОЭ 57 мм в час; АЛТ — 20 ед., АСТ — 15 ед.; гипергаммаглобулинемия (23%); посев крови роста бактериальной флоры не дал.

В моче белок (0,15%) и единичные форменные элементы. Несмотря на энергичную антибактериальную терапию, температура поднялась до высоких цифр и приняла гектический характер; появились потрясающие ознобы и проливные поты. Нарастали симптомы сердечной недостаточности: усилилась одышка, еще больше увеличилась и стала резко болезненной печень, появились периферические отеки; оставалась тахисистолическая форма мерцания предсердий с большим дефицитом пульса. Внутривенное введение строфантина по 0,25 мг, а затем прием внутрь порошка из листьев наперстянки по 0,3 г в сутки эффекта не дали. После нашей консультации 3/VI 1966 г. поставлен диагноз системой красной волчанки и волчаночного панкардита. Назначение преднизолона внутрь по 20 мг в сутки привело к восстановлению синусового ритма и быстрой компенсации кровообращения; одновременно отмечались улучшение общего состояния, нормализация температуры, исчезновение проливных потов и потрясающих ознобов (рис. 17).

Таким образом, у больной с волчаночным панкардитом наблюдалась полная нечувствительность к кардиотониче-

[1] Е. М. Тареев. Коллагенозы. М., 1965, с. 160.

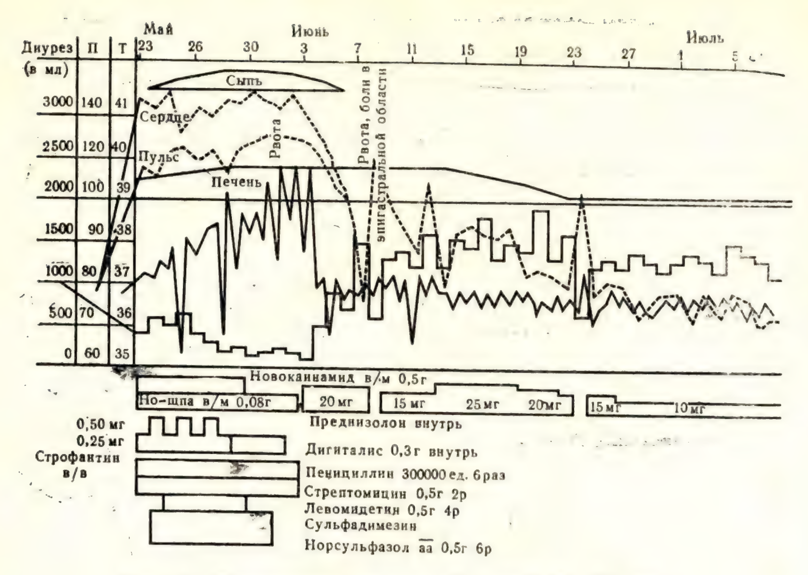


Рис. 17. Диаграмма лечения больной С., 60 лет.

скому эффекту сердечных гликозидов. Более того, симптомы сердечной недостаточности даже увеличились во время гликозидной терапии. В то же время небольшие дозы преднизолона оказались эффективными при ликвидации недостаточности кровообращения.

Наиболее частой ошибкой является назначение сердечных гликозидов больным с синусовой тахикардией, но без других клинических признаков сердечной недостаточности. Стремление во что бы то ни стало добиться урежения ритма при синусовой тахикардии, обусловленной лихорадкой, гипоксией, анемией, тиреотоксикозом или нейро-циркуляторной дистонией, приводит к необоснованному увеличению дозы сердечных гликозидов и дигиталисной интоксикации (см. главу V).

Назначение сердечных гликозидов в начале декомпенсации не всегда осуществляется своевременно. Первый симптом недостаточности левого желудочка — одышка — зачастую развивается медленно, поэтому больной к ней привыкает. Очень часто больной не обращает внимания на одышку, заметную даже для окружающих. Иногда одышку можно определить во время разговора с больным по телефону. Субъективное восприятие этого симптома неадекват-

но его размерам. Однако и врачи не всегда достаточно внимательны к такой одышке. Она определяется на глаз и потому одному кажется большой, а другому незначительной.

Обычно объективный признак и веское доказательство левожелудочковой недостаточности — это застойные хрипы в легких. Появление застойных хрипов в легких говорит о такой отечности интерстициальной ткани, когда жидкость пропотевает уже в альвеолы. Появление влажных хрипов застойного характера в легких — это уже большой симптом. Ориентироваться на него — значит опоздать в диагностике и лечении.

Более ранние симптомы левожелудочковой сердечной недостаточности малоспецифичны и часто пропускаются врачами. Еще Huchard (1899) указывал на наличие «бронхитов, где нужна не ипекакуана, а дигиталис». Быстрая утомляемость, снижение работоспособности, бессонница, головные боли, головокружения и ряд других общих симптомов могут быть первым проявлением левожелудочковой сердечной «недостаточности вперед». Правильное и своевременное распознавание этих симптомов чрезвычайно важно. Вовремя начатое лечение препятствует превращению обратимых дистрофических изменений части волокон миокарда, находящихся в особенно плохих условиях, в необратимые, развитию кардиосклероза и прогрессированию недостаточности кровообращения.

В подобных случаях большую помощь оказывает проведение так называемой строфантиновой пробы. Значительное уменьшение или полное исчезновение кашля, бессонницы, головокружения, быстрой утомляемости и других неспецифических симптомов после внутривенного введения 0,5 мг строфантина указывает на их связь с ухудшением сократительной функции миокарда левого желудочка. Проведение строфантиновой пробы в ряде случаев вскрывает также истинную природу гастрита, холецистита, беспричинной анорексии, тошноты и рвоты, являющихся в действительности начальными симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности кровообращения.

2. Другим показанием к назначению сердечных гликозидов служат разнообразные формы суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий.

Мерцание предсердий без клинических признаков сердечной недостаточности редко протекает с тахисистолией желудочков. Сердечные гликозиды таким больным назна-

чают не столько для лечения, сколько для предупреждения резкого учащения сердечных сокращений при физической нагрузке. Пароксизмальное мерцание предсердий хорошо купируется рядом медикаментозных средств (хинин, хинидин, новокаинамид, индерал) или электроимпульсной терапией. Восстановление синусового ритма, однако, целесообразно лишь при условии одновременного или последовательного проведения каузальной терапии, например митральной комиссуротомии у больных митральным стенозом, тиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом при базедовой болезни. Если же устранить причину появления пароксизмов мерцания предсердий невозможно (ангиогенный кардиосклероз), следует предпринять попытку перевода пароксизмального мерцания в постоянную форму с помощью сердечных гликозидов. Постоянное брадисистолическое мерцание субъективно лучше переносится больными, а опасность эмболии при нем значительно меньше, чем при чередовании правильного ритма с тахисистолическим мерцанием. С помощью правильно подобранной дозы сердечного гликозида почти всегда можно добиться получения оптимального числа желудочковых сокращений и на многие годы задержать прогрессирование сердечной недостаточности.

У большинства больных с клиническими симптомами сердечной недостаточности такой перевод из пароксизмальной в постоянную форму мерцания предсердий осуществляется довольно легко. При сравнительно небольшом поражении миокарда перевод затруднен даже с помощью больших доз препаратов наперстянки.

Больная С., 66 лет. С 1954 г. пароксизмы мерцания предсердий, сопровождающиеся частым и обильным мочеиспусканием, а иногда повышением артериального давления до 160/80—170/90 мм рт. ст. Вначале приступы были короткими (не более 3—4 часов) и повторялись раз в 4—5 месяцев, а с 1959 г. участились (каждые 8—12 дней) и продолжались по нескольку суток. За это время больная 4 раза была госпитализирована в Институт кардиологии имени А. Л. Мясникова. При первой госпитализации (1959), несмотря на отсутствие клинических и лабораторных признаков тиреотоксикоза, ex juvantibus была проведена тиреостатическая терапия мерказолилом и метилтиоурацилом. Ввиду отсутствия терапевтического эффекта было предпринято лечение кокарбоксилазой, АТФ, строфантином, новокаинамидом и хинидином, но также без эффекта. В течение последнего года до настоящей госпитализации пароксизмы мерцания предсердий стали особенно мучительны, сопровождаясь тяжестью за грудиной и страхом смерти. Для перевода пароксизмального мерцания предсердий в его постоянную форму амбулаторно больной был назначен лантозид по 15—20 капель три

раза в день, а с 17 по 23/II 1963 г. дозу препарата увеличили до 120 капель в сутки. 24/II при уровне дигитализации в 223% восстановился синусовый ритм, и больная прекратила прием лантозида. 26/II — очередной приступ мерцания предсердий, длившийся более трех суток.

Поступила в нашу клинику 2/III 1963 г. Объективно: тревожна, плохой сон с кошмарными сновидениями. Сердце умеренно увеличено влево, тоны слегка приглушены; акцент II тона над аортой при нормальном артериальном давлении (110/70—130/80 мм рт. ст.). Пульс 80 в минуту, ритмичный. Периферических отеков, застоя в легких и увеличения печени не отмечается. Щитовидная железа не увеличена, симптомов тиреотоксикоза нет. Проба с радиоактивным йодом указывает на нормальную функцию щитовидной железы. Рентгенологически определяется диффузное расширение аорты и небольшое увеличение влево и кзади левого желудочка. На ЭКГ от 2/III: ритм синусовый, 76 ударов в минуту. Небольшое отклонение влево электрической оси сердца. Снижение сегмента *ST* в I, aVL и $V_4 - V_6$ отведениях при укорочении продолжительности электрической систолы ($\Delta QT = -0{,}03$ секунды) связано, видимо, с «дигиталисным эффектом» (рис. 18, А). С 6 по 11/III зарегистрировано три приступа мерцания предсердий продолжительностью 1—2 суток. На ЭКГ от 10/III (рис. 18, Б): мерцание предсердий с числом желудочковых сокращений около 136 ударов в минуту. Электрическая систола удлинилась ($\Delta QT = +0{,}04$ секунды). К этому времени остаточный уровень дигитализации составлял лишь 8% средней полной дозы действия. Для перевода пароксизмальной в постоянную форму мерцания предсердий с 11/III назначен внутрь кордигит по 1,6—2,4 мг в сутки. На ЭКГ от 18/III (уровень дигитализации 219%): сохраняется мерцание предсердий; число желудочковых сокращений составляет до 90 ударов в минуту; значительное снижение сегмента *ST*, наиболее выраженное в левых грудных отведениях, зубцы *T* остаются положительными (рис. 18, В); электрическая систола стала короче ($\Delta QT = +0{,}01$ секунды). 29/III при продолжающемся лечении кордигитом, когда уровень дигитализации составлял около 300% (!) средней полной дозы действия, спонтанно восстановился синусовый ритм (рис. 18, Г).

Таким образом, попытка перевести пароксизмальное мерцание предсердий в его постоянную форму у больной с атеросклерозом аорты и ангиогенным кардиосклерозом окончилась неудачей, несмотря на применение сердечных гликозидов в дозах, почти втрое превышающих общепринятые. Вряд ли неуспех терапии можно связать с плохой всасываемостью препаратов наперстянки из желудочно-кишечного тракта: имели место как урежение числа желудочковых сокращений, так и изменения на ЭКГ, характерные для «дигиталисного эффекта» (укорочение электрической систолы, снижение сегмента *ST*). Логичнее связать эту неудавшуюся попытку сохранить мерцание предсердий с помощью дигиталисной терапии со сравнительно интакт-

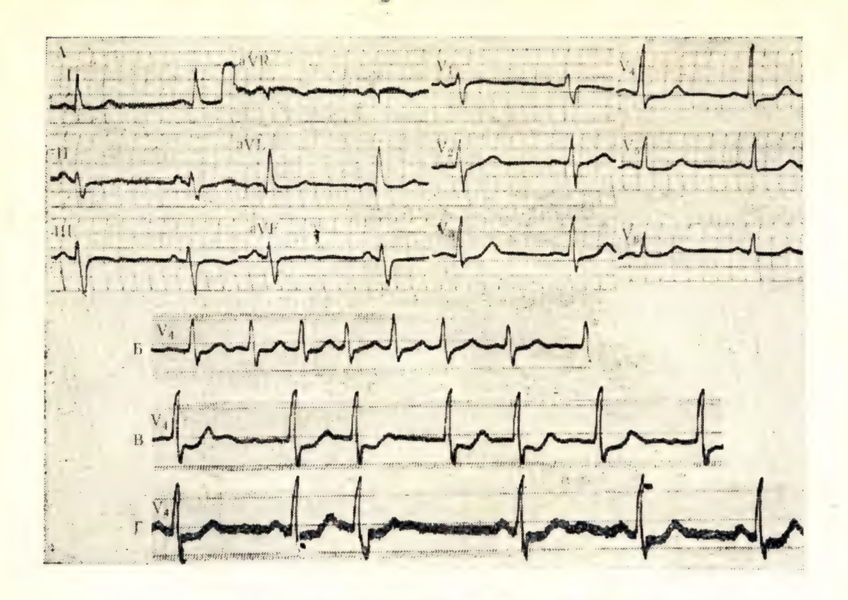


Рис. 18. Электрокардиограмма больной С.
А — при поступлении в клинику (2/III 1963 г.); Б — 10/III 1963 г.; В — 18/III 1963 г.; Г — 29/III 1963 г.

ной структурой миокарда предсердий. На основании клинических данных (отсутствие симптомов застойной недостаточности сердца даже во время продолжительных приступов тахисистолической формы мерцания предсердий) можно судить о полноценной сократительной функции желудочков сердца.

Значительное превышение средних терапевтических доз сердечных гликозидов требуется также для урежения числа желудочковых сокращений при мерцательной аритмии, возникшей после митральной комиссуротомии или раковых метастазах в миокард, являющихся по своей сути «очагами раздражения в здоровом сердце» (Müller, 1963).

У больных с недостаточностью кровообращения и исходной брадисистолической формой мерцания предсердий показанием к назначению сердечных гликозидов является, естественно, сердечная недостаточность, а не мерцательная аритмия. Более того, нарушение проведения слишком большого числа импульсов мерцающего предсердия к желудочкам осложняет адекватную терапию сердечными гликозидами. Ухудшение предсердно-желудочковой про-

водимости, обусловленное органическим поражением миокарда в области узла Ашофа — Тавара или основного ствола пучка Гиса, при лечении препаратами наперстянки может достигнуть степени резко выраженной либо даже полной блокады сердца еще до сколько-нибудь заметного терапевтического эффекта. В подобных случаях предпочтительнее пользоваться строфантином, коргликоном, адонизидом, изоланидом и другими кардиоактивными гликозидами с маловыраженным ваготропным действием, но, к сожалению, у большинства больных это не приводит к желаемым результатам.

С целью устранения возможного «вагального» компонента атрио-вентрикулярной блокады назначают атропин в небольшой дозировке, которая эмпирически подбирается путем подкожной инъекции возрастающих количеств препарата: $^{1}/_{3}$ ампулы 0,1% раствора, через 20 минут еще $^{1}/_{3}$ ампулы и т. д., пока не будет получен эффект или появятся неприятные побочные действия. Установленную дозу дают внутрь в виде 0,1% раствора атропина (16 капель=1 мг) или обычных таблеток белладонны (бекарбон), исходя из ориентировочного расчета: 15 мг экстракта белладонны равно 0,3 мг атропина. При отсутствии эффекта иногда добавляют кофеин (чистый или его соль бензойной кислоты) или эуфиллин. Наилучшим обычно является эфедрин, необходимая доза которого тщательно подбирается. Чаще всего назначение $^{1}/_{2}$—1 таблетки эфедрина (12,5 — 25 мг) 2—3 раза в сутки улучшает предсердно-желудочковую проводимость и вызывает умеренное учащение числа желудочковых сокращений, что позволяет увеличить дозу сердечного гликозида до получения оптимального терапевтического эффекта. Следует, однако, иметь в виду, что у больных с тяжелыми органическими поражениями сердечной мышцы и с нарушениями коронарного кровообращения приходится считаться с усилением (под влиянием эфедрина) работы сердца в экономически невыгодном режиме — с повышением потребности в кислороде. У таких больных даже небольшие дозы эфедрина могут вызвать резкую тахикардию, экстрасистолию, повышение артериального давления, появление или усиление приступов стенокардии. В этих случаях необходима осторожность в дозировке и контроль, как клинический, так и электрокардиографический.

Трепетание предсердий. Только с помощью явно токсических доз кардиоактивного препарата удается замедлить

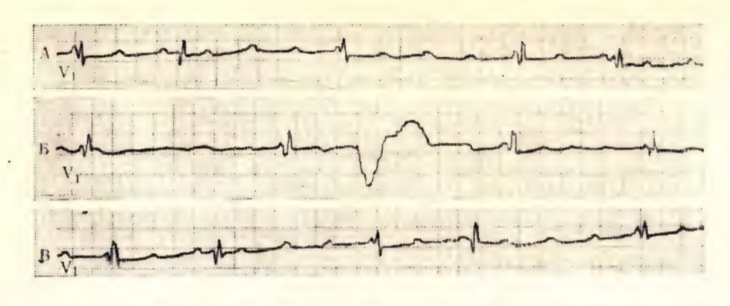


Рис. 19. Электрокардиограмма больной П.
А — при поступлении в клинику; Б — после получения токсической дозы дигоксина; В — через два дня после отмены дигоксина.

частоту сердечных сокращений за счет увеличения блокады проведения предсердных импульсов к желудочкам либо перевести трепетание в лучше контролируемое мерцание предсердий. Появление мерцания предсердий расценивается некоторыми авторами (Delman и Stein, 1964) как проявление интоксикации сердечными гликозидами, даже если отсутствуют другие симптомы токсического действия. Одним из веских доказательств этого, по их мнению, является восстановление синусового ритма после отмены кардиоактивного препарата. К сожалению, такой способ лечения трепетания предсердий (перевод трепетания в мерцание предсердий с последующей отменой препарата) редко эффективен. В громадном большинстве случаев синусовый ритм не восстанавливается, а после прекращения лечения сердечными гликозидами мерцание предсердий вновь сменяется трепетанием.

Больная П., 64 лет. Находилась в клинике с 15/VI по 20/VII 1965 г. по поводу атеросклеротического кардиосклероза в стадии компенсации кровообращения и трепетания предсердий. После пятидневного лечения внутривенными вливаниями дигоксина (1-й день — 1 мг, 2—5-й день — по 0,75 мг), когда уровень дигитализации достиг 130% средней полной дозы действия, появились тошнота, рвота, загрудинные боли и сердцебиение. На ЭКГ (рис. 19, А, Б): мерцание предсердий, единичные экстрасистолы. Через 2 дня после отмены дигоксина исчезли все симптомы интоксикации, на ЭКГ (рис. 19, В) — снова трепетание предсердий.

Значительно чаще удается восстановить синусовый ритм при помощи электрошоковой терапии.

У больного С., 35 лет, страдающего ревматическим пороком митрального клапана с преобладанием стеноза левого венозного устья в стадии компенсации кровообращения, после восьмидневно-

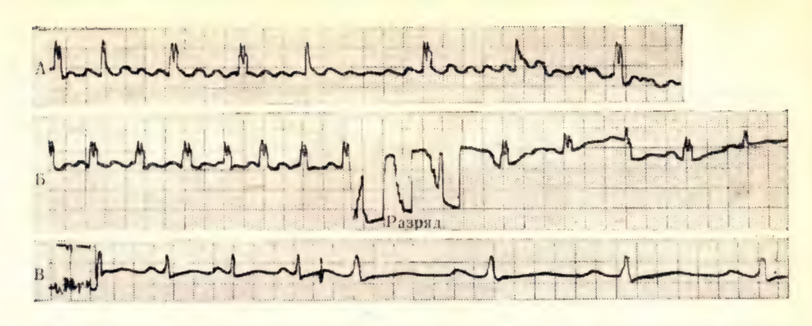


Рис. 20. Восстановление синусового ритма электрошоком после неудавшейся попытки медикаментозного перевода трепетания в постоянную форму мерцания предсердий у больного С.

А — II отведение ЭКГ после большой дозы дигоксина; Б — II отведение ЭКГ после отмены дигоксина; после электрического разряда — восстановление синусового ритма; В — II отведение ЭКГ через 50 секунд после электрошока.

го лечения дигоксином внутрь (уровень дигитализации — 145% полной дозы действия) трепетание предсердий сменилось их мерцанием (рис. 20, А) без каких-либо признаков интоксикации. Через 56 часов после отмены дигоксина на ЭКГ (рис. 20, Б) вновь трепетание предсердий с постоянным коэффициентом блокирования (2 : 1) предсердных импульсов к желудочкам. После дефибрилляции (3400 в), произведенной под тиопенталовым наркозом, мгновенно восстановился синусовый ритм.

Такая малая чувствительность к сердечным гликозидам связана, видимо, с интактностью структуры миокарда. Отсутствие сколько-нибудь выраженных признаков хронической сердечной декомпенсации свидетельствует о полноценной сократительной функции миокарда и, следовательно, об отсутствии или сравнительно небольшом его повреждении.

При пароксизмальном трепетании предсердий, электрокардиографически трудно отличимом от пароксизмальной предсердной тахикардии с частичной атрио-вентрикулярной блокадой, купирующий эффект сердечных гликозидов наблюдается чаще. После внутривенного вливания 0,75—1 мг дигоксина мы наблюдали восстановление синусового ритма у 4 из 5 больных с пароксизмальной формой трепетания предсердий.

У больного П., 29 лет, на электрокардиограмме, зарегистрированной во время пароксизма тахикардии (рис. 21, А), обнаружено трепетание предсердий с постоянным коэффициентом проведения предсердных волн к желудочкам (2 : 1). Через 45 минут после внутривенного вливания 0,75 мг дигоксина (рис. 21, Б) — трепета-

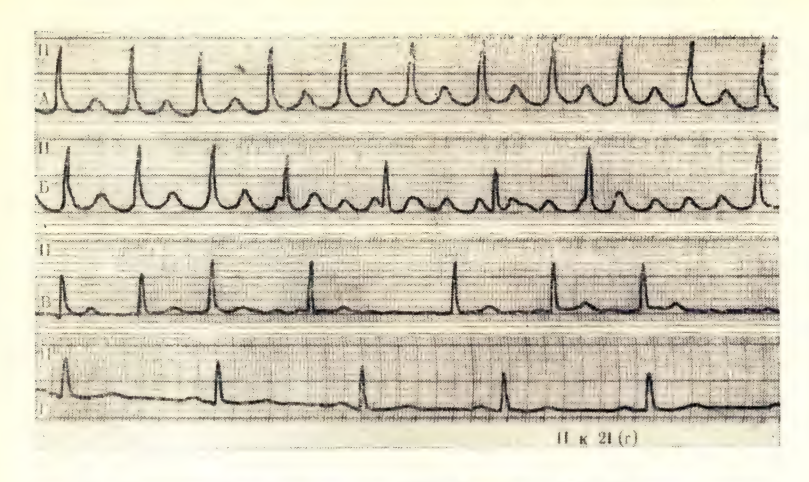


Рис. 21. Влияние дигоксина на ЭКГ больного П., 29 лет, с пароксизмальным трепетанием предсердий невыясненного происхождения (II отведение; скорость движения бумаги 50 мм/сек).

А — до лечения; Б — через 45 минут после внутривенного введения 0,75 мг дигоксина; В — через 15 минут после повторного введения 0,25 мг дигоксина; Г — через $1\frac{1}{2}$ часа после введения первой и через $\frac{1}{2}$ часа после введения дополнительной дозы дигоксина.

ние предсердий с меняющимся коэффициентом атрио-вентрикулярной проводимости (2 : 1, 3 : 1, 4 : 1). После дополнительного введения 0,25 мг дигоксина на ЭКГ зарегистрировано мерцание предсердий (рис. 21, В), а еще через 15 минут восстановился синусовый ритм (рис. 21, Г).

Предсердная пароксизмальная тахикардия, не купирующаяся так называемыми пробами-рефлексами (давление на глазное яблоко, массаж наружной сонной артерии, проба Вальсальвы и др.), часто обрывается внутривенным введением 0,5 мг строфантина. Еще более эффективно внутривенное вливание дигоксина или других гликозидов наперстянки, обладающих большей способностью сенсибилизировать миокард к импульсам блуждающего нерва. Благодаря этому свойству сердечных гликозидов повторение проб-рефлексов на фоне их введения оказывается эффективным, хотя ни тот, ни другой способ в отдельности не могли ранее купировать приступ.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия, по мнению многих клиницистов,—не только не показание, а скорее противопоказание к назначению сердечных гликозидов. Желудочки сердца малочувствительны к влиянию экстра-

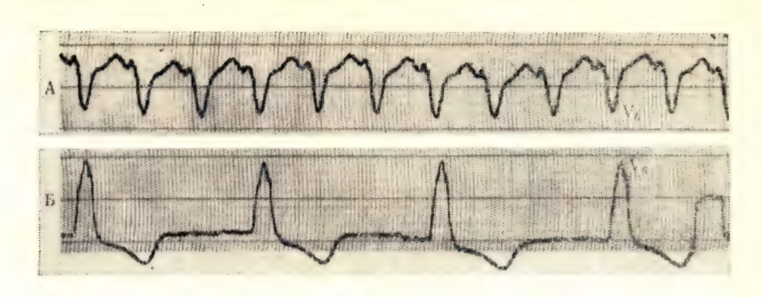


Рис. 22. Влияние строфантина на желудочковую пароксизмальную тахикардию у больного Г.

А — ЭКГ до лечения; Б — ЭКГ после внутривенного введения 0,25 мг строфантина.

кардиальных нервов, а прямой возбуждающий эффект сердечных гликозидов на гетеротопные очаги возбуждения миокарда желудочков может способствовать переходу пароксизмальной тахикардии в смертельно опасное трепетание и мерцание желудочков. Мы назначаем гликозидную терапию лишь в тех случаях, когда пароксизмальная желудочковая тахикардия вызвала или способствует угрожающе нарастающей сердечной недостаточности, а введение морфия и новокаинамида оказалось неэффективным. В 4 из 9 подобных случаев одновременно с устранением симптомов острой сердечной недостаточности восстановился синусовый ритм.

Больной Г., 59 лет. Доставлен в клинику 20/VIII 1963 г. по поводу инфаркта миокарда. При поступлении состояние очень тяжелое. Ортопноэ: выраженная одышка, клокочущее дыхание, хрипы слышны на расстоянии. Бледность кожных покровов, акроцианоз. Сердце умеренно увеличено влево, тоны приглушены, несмотря на тахикардию. Пульс 230 в минуту, слабого наполнения, ритмичный. Артериальное давление 90/80 мм рт. ст. Над легкими прослушивается большое количество средне- и крупнопузырчатых хрипов. На ЭКГ (рис. 22, А) пароксизмальная желудочковая тахикардия. Внутривенное введение 1 мл 10% раствора морфина и кислородная терапия не привели к улучшению состояния больного. Капельное введение 1 г новокаинамида в 100 мл изотонического раствора глюкозы не купировало тахикардию. Через 20—25 минут после внутривенного вливания 0,25 мг строфантина исчезли явления отека легких и восстановился синусовый ритм (рис. 22, Б).

Поскольку при восстановлении синусового ритма на ЭКГ больного Г. обнаружена блокада левой ножки пучка Гиса, можно было бы предположить, что имела место не желудочковая, а суправентрикулярная (предсердная) пароксизмальная тахикардия с уширенными комплексами *QRS*

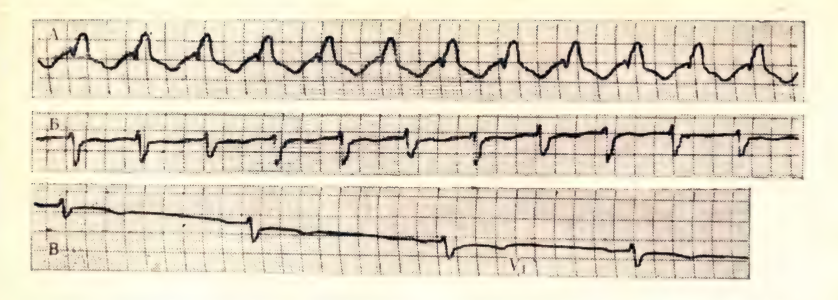


Рис. 23. Влияние строфантина на суправентрикулярную пароксизмальную тахикардию с аберрантными желудочковыми комплексами у больной Ш.

А — ЭКГ (отведение V_1) до лечения; Б — после внутривенного капельного вливания 0,5 мг строфантина; В — после рвоты.

вследствие внутрижелудочковой блокады. Однако отсутствие идентичности в конфигурации начального желудочкового комплекса ЭКГ свидетельствует против этого. В других же случаях успешного применения сердечных гликозидов у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией более вероятно, что в действительности имелась суправентрикулярная тахикардия с аберрантными желудочковыми комплексами ЭКГ. По крайней мере это можно считать доказанным в следующем случае.

Больная Ш., 78 лет. Страдает атеросклеротическим кардиосклерозом. Поступила 5/XI 1964 г. с некупирующимся приступом пароксизмальной тахикардии (рис. 23, А). Наличие в анамнезе приступов пароксизмальной тахикардии, протекавших с обильным выделением светлой мочи и довольно быстро купировавшихся провокацией рвоты, натуживанием, а иногда и просто задержкой дыхания, заставило нас поставить под сомнение электрокардиографическую диагностику. Удовлетворительное состояние больной во время осмотра, отсутствие периодического усиления I тона сердца и некоторого неравенства интервалов между тонами при аускультации (симптом «испорченных часов»), столь характерных для пароксизмальной желудочковой тахикардии, еще больше укрепили наше мнение в ошибочности электрокардиографической диагностики. После капельного внутривенного вливания 0,5 мг строфантина в 100 мл физиологического раствора нормализовалась продолжительность интервала *QRS* на ЭКГ, подтвердив тем самым суправентрикулярное происхождение тахикардии (рис. 23, Б). После провокации рвоты восстановился синусовый ритм (рис. 23, В).

Таким образом, у больной Ш. с пароксизмальной предсердной тахикардией вследствие функционального нарушения внутрижелудочковой проводимости (по правой ножке пучка Гиса) ошибочно диагностирована желудочковая

пароксизмальная тахикардия. Хотя введение строфантина непосредственно не привело к восстановлению синусового ритма, благодаря его «антидистрофическому» эффекту произошла нормализация внутрижелудочковой проводимости. Кроме того, строфантин сенсибилизировал миокард к импульсам блуждающего нерва: стимуляция вагуса (рвота), неэффективная до введения препарата, на этот раз привела к восстановлению синусового ритма.

3. Вопрос о целесообразности профилактического применения наперстянки у больных с различными заболеваниями сердца в стадии компенсации кровообращения — один из наиболее спорных в проблеме терапии дигиталисом. В последние годы с развитием кардиальной хирургии, в частности благодаря возможности оперативного вмешательства на открытом сердце, актуальность этой проблемы неизмеримо возросла. Множество повреждающих факторов, неизбежных при столь сложных операциях (наркоз, кровотечение, гипоксия и др.), может стать причиной грозных симптомов сердечной декомпенсации как во время, так и после операции.

Профилактическому назначению сердечных гликозидов до операции мешало, однако, широко распространенное среди врачей мнение о токсическом влиянии наперстянки на миокард здорового или компенсированного сердца. Укоренению такого взгляда во многом способствовали имеющиеся в литературе указания на уменьшение минутного объема сердца после введения сердечных гликозидов здоровым людям или лицам с заболеваниями сердца в стадии полной компенсации кровообращения.

В настоящее время можно считать доказанным отсутствие принципиальной разницы в эффекте сердечных гликозидов на сократительную функцию здорового и недостаточного миокарда (см. главу I). Более того, имеются убедительные экспериментальные и клинические данные относительно роли гликозидов наперстянки в повышении эффективности и экономичности работы здорового или компенсированного миокарда в условиях гипоксии или физического напряжения.

При экспериментальном повреждении миокарда предварительное введение дигитоксина или уабаина значительно повышает выживаемость животных (Cooper et al, 1960). Hernandez и Goldring (1965) показали, что восстановление амплитуды сокращений полосок миокарда предсердий, подвергшихся аноксическому стрессу (помещение в атмос-

феру с содержанием 95% азота и 5% углекислоты), происходит значительно быстрее у дигитализированных морских свинок или при непосредственном добавлении дигоксина во время опыта. Аналогичные результаты авторы получили при сравнительном исследовании биопсированного миокарда предсердий во время операции на открытом сердце больных, получавших и не получавших до операции сердечные гликозиды. У сердечных больных без клинических признаков нарушения кровообращения, как показали Kahler и соавторы (1963), кислородная задолженность после физической нагрузки была значительно выше (на 46—53%) до лечения дигоксином. Повышение утилизации кислорода сердечной мышцей после лечения дигоксином отмечали также Reindel и соавторы (1964) у пожилых людей и истощенных военнопленных без каких-либо клинических или гемодинамических признаков сердечной недостаточности.

Согласно данным литературы (Kittle и Crakett, 1959), предоперационная дигитализация весьма эффективно предупреждает появление мерцательной аритмии после комиссуротомии, а в случае ее возникновения число сердечных сокращений меньше, чем у больных, не принимавших ранее сердечных гликозидов (Selzer и Walter, 1966). О хороших результатах профилактической дигитализации у больных, подвергшихся операции на открытом сердце, сообщили Willman и соавторы (1960). В качестве «полной дигитализирующей» дозы детям до 4 лет авторы давали дигитоксин из расчета 0,03 мг на фунт (0,075 мг на 1 кг) веса, детям старше 4 лет — 0,02 мг на фунт (0,05 мг на 1 кг) веса; взрослым назначали дигитоксин из расчета 0,01 мг на фунт (0,025 мг на кг) веса. Прием «полной дигитализирующей» дозы завершался в течение первых суток, после чего назначали «поддерживающую» дозу, которая составляла $^1/_{10}$ «полной». Побочные симптомы наблюдались редко (у 2 из 60 детей отмечена тошнота и рвота и у 1 — желудочные экстрасистолы) и быстро исчезали после уменьшения дозы препарата. Продолжительность применения препаратов дигиталиса зависела от клинических данных.

К сожалению, клинические работы весьма немногочисленны, контрольные исследования на разных группах больных отсутствуют. Тем не менее результаты наших исследований, отрицающие возможность токсического влияния терапевтических доз сердечных гликозидов на нормальный

или гипертрофированный миокард, а также данные литературы об отсутствии сколько-нибудь серьезных побочных симптомов в клинической практике позволяют рекомендовать профилактическую дигитализацию у сердечных больных.

В этих случаях назначение сердечных гликозидов показано, несмотря даже на их неспособность восстановить синусовый ритм. Замедляя число сердечных сокращений и улучшая использование энергии миокардом, лечение гликозидами наперстянки предупреждает или задерживает развитие сердечной недостаточности. Следовательно, нет необходимости выделять суправентрикулярные тахикардию и тахиаритмию в особое показание к назначению сердечных гликозидов, так как они представляют собой частный случай показания к профилактической дигитализации. Более того, все перечисленные в этой главе показания к назначению сердечных гликозидов могут быть заменены одним — сердечная недостаточность или угроза ее возникновения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Пожалуй, более правильно было бы говорить не о «противопоказаниях», а о «противопоказании», так как имеется лишь одно абсолютное противопоказание к назначению сердечных гликозидов — дигиталисная интоксикация. При так называемых относительных противопоказаниях к гликозидной терапии в действительности речь идет либо о повышенной чувствительности к токсическому действию препаратов наперстянки (см. главу VI), либо просто об отсутствии показаний к их назначению.

К ставшей крылатой фразе Scherf: «Я не знаю противопоказаний к назначению дигиталиса, за исключением тех случаев, где он не показан», следует лишь добавить: «кроме дигиталисной интоксикации».

4 ГЛАВА

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ДОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Лечение недостаточности кровообращения порошками из листьев наперстянки представляет собой решение уравнения с двумя неизвестными. Неизвестны как процентное содержание отдельных гликозидов наперстянки, так и индивидуальная реакция больного сердца на введение препарата. Введение в медицинскую практику химически чистых, дозированных по весу сердечных гликозидов явилось важным, принципиально новым этапом в терапии сердечной недостаточности и приблизило ее к решению задачи с одним неизвестным — индивидуальной реакции миокарда на это лечение.

В механизме устранения сердечной недостаточности не существует принципиального различия между отдельными сердечными гликозидами. Прежние представления о том, что дигиталис действует в основном на диастолу, а строфантин — на систолу, являются анахронизмом. Между сердечными гликозидами имеются различия в основном лишь количественного порядка, однако от них зависят терапевтические особенности конкретного сердечного гликозида. Сердечные гликозиды различают по быстроте наступления и продолжительности действия, способности образовывать прочные химические связи с белками крови, неодинаковой всасываемости из желудочно-кишечного тракта и др.

1. КУМУЛЯЦИЯ

Очень важным для клиники свойством препаратов наперстянки является кумуляция (химическое накопление), выраженная различно у разных сердечных гликозидов. Теория кумуляции, основанная только на накоплении сердечных гликозидов в сердечной мышце, не получила, однако, экспериментального подтверждения. Это дало основание

родоначальнику этой теории Hatcher (1912) охарактеризовать кумуляцию следующим образом: «Кумуляцию сердечных гликозидов следует понимать как явление сложного порядка, в котором факт накопления самого гликозида имеет лишь ограниченное и второстепенное значение; главная роль в явлениях кумуляции принадлежит суммированию эффекта, т. е. кумуляции действия, что ведет к функциональным, а при известных условиях и анатомическим изменениям в сердце».

Более поздние эксперименты на изолированном сердце и сердечно-легочном препарате показали отсутствие связи между внутриклеточной концентрацией кардиоактивного препарата и продолжительностью его действия. Хотя внутриклеточная концентрация дигитоксина была наибольшей, несколько меньше дигоксина и ничтожно малой g-строфантина, продолжительность положительного инотропного эффекта всех сердечных гликозидов была примерно одинаковой, составляя в среднем около 2 часов (Kuschinsky, Lüllmann и van Zwieten, 1963). Исследования, проведенные с помощью меченых гликозидов, также не обнаружили разницы в скорости элиминации у различных препаратов: в течение 2 часов около 40—60% внутриклеточного гликозида покидало миокардиальную клетку (Lüllmann et al., 1968).

Результаты этих исследований противоречат не только теории «химического накопления» сердечных гликозидов в миокарде, но и «кумуляции действия». Бо́льшая скорость элиминации кардиоактивного препарата из изолированного сердца, чем из организма целого животного, заставляет полагать, что кумулятивные свойства сердечных гликозидов определяются особенностями их метаболизма в условиях целого организма.

Метаболизм сердечных гликозидов. Прежние представления о том, что кардиоактивные гликозиды обладают особым избирательным тропизмом по отношению к мышце сердца, в настоящее время поколеблены. Многочисленные экспериментальные работы, несмотря на различия в объектах исследования и методических приемах, показывают, что основная масса введенного животным гликозида обнаруживается не в сердечной мышце, а в других органах и тканях. При повторном применении радиоактивного дигитоксина у людей также не было обнаружено избирательного накопления препарата в сердце. По данным Okita и соавторов (1955), концентрация дигитоксина в

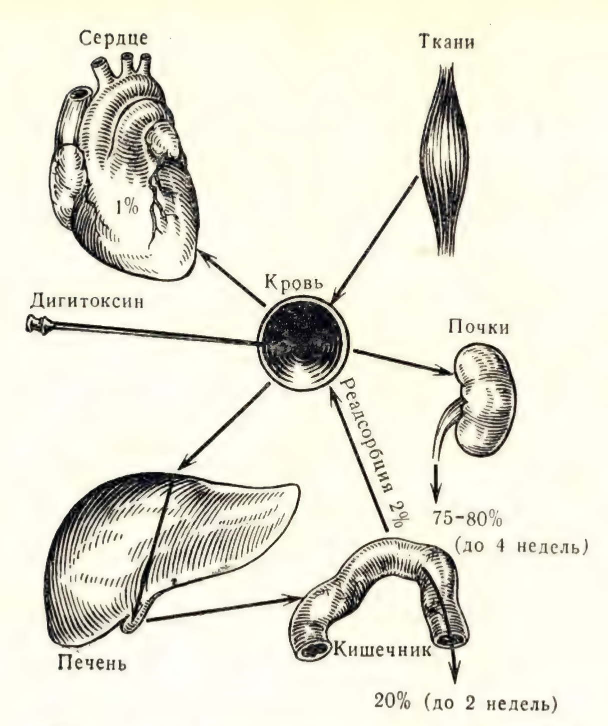


Рис. 24. Схема метаболизма дигитоксина по Okita.

сердце была менее 1%, т. е. значительно меньше, чем в почках, печени, скелетной мускулатуре, содержимом желчного пузыря и кишечника.

Таким образом, кумулятивные свойства сердечных гликозидов нельзя объяснить их избирательным накоплением в миокарде. Продолжительность действия различных гликозидов обусловлена длительностью циркуляции их в крови, что в свою очередь зависит от скорости превращения и выведения препарата из организма (рис. 24).

Дигитоксин, прочно фиксируясь в печени, подвергается гидроксилированию (с превращением в дигоксин) и ферментативному отщеплению сахарного компонента. Процесс этот совершается очень медленно. Выведение дигитоксина из организма возможно лишь после его превращения в печени в дигоксин и другие кардиоактивные или инертные метаболиты. Небольшая часть выведенного дигитоксина (10—15%) и его метаболитов выделяется с желчью в ки-

шечник, откуда он почти полностью реабсорбируется в кровь (Lauterbach, 1964). Основным путем выведения дигитоксина из организма являются почки: с мочой выводится 75—80% дигитоксина или его метаболитов.

Следовательно, основной причиной длительной циркуляции в крови дигитоксина и его активных метаболитов являются медленно протекающие процессы в печени, а также низкая билиарная экскреция в сочетании с его высокой всасываемостью из кишечника. Кроме того, способность дигитоксина образовывать прочные химические связи с сывороточными альбуминами препятствует его фильтрации через почечные клубочки и быстрому выведению с мочой.

В противоположность дигитоксину сердечные гликозиды типа строфантина довольно быстро выделяются со стулом в неизмененном виде, что связано с высокой билиарной экскрецией (в течение 4—5 часов 70—90% введенной дозы экскретируется желчью) и плохой всасываемостью этих препаратов из кишечника. Препараты шерстистой наперстянки (дигоксин, изоланид) занимают промежуточное положение. Меньшая сравнительно с дигитоксином способность связываться с сывороточными альбуминами (у строфантина она практически отсутствует) способствует быстрому выведению этих гликозидов с мочой: свободные гликозиды лучше фильтруются через боуменову капсулу.

Кроме кумуляции, сердечные гликозиды отличаются друг от друга количественно неодинаковой способностью усиливать систолу и урежать число сердечных сокращений. Положительный инотропный эффект сердечных гликозидов

Таблица 3

Характеристика выраженности ряда свойств отдельных сердечных гликозидов (расположение гликозидов по мере убывания эффекта)

Инотропный эффект	*Брадикардическое действие*	*Кумуляция*	*Всасываемость*
Строфантин	Дигитоксин	Дигитоксин	Дигитоксин
Гликозиды морского лука	Ацедоксин	Ацедоксин	Ацедоксин
Изоланид	Дигоксин	Дигоксин	Дигоксин
Дигоксин	Изоланид	Изоланид	Изоланид
Ацедоксин	Гликозиды морского лука	Гликозиды морского лука	Гликозиды морского лука
Дигитоксин	Строфантин	Строфантин	Строфантин

обратно пропорционален их брадикардическому действию, кумулирующим свойствам и всасываемости из желудочно-кишечного тракта[1] (табл. 3).

2. ПОНЯТИЕ О СРЕДНЕЙ ПОЛНОЙ ДОЗЕ ДЕЙСТВИЯ, КОЭФФИЦИЕНТЕ ЭЛИМИНАЦИИ И КОЭФФИЦИЕНТЕ ОСТАТОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

В клинике количественной мерой положительного инотропного действия определенной дозы кардиоактивного препарата служит выраженность терапевтического эффекта.

Под средней *полной дозой действия* (полной терапевтической дозой) понимают такое весовое количество сердечного гликозида, при котором достигается максимальный терапевтический эффект у большинства декомпенсированных больных без появления токсических симптомов. Одним из доказательств отсутствия принципиального различия между отдельными сердечными гликозидами является тот интересный факт, что при внутривенном введении средняя полная доза действия для всех сердечных гликозидов одинакова: для гликозидов наперстянки она составляет около 2 мг, для гликозидов со строфантиноподобным действием 0,6—0,7 мг (табл. 4).

Таблица 4

Основные количественные параметры сердечных гликозидов

Гликозид	*Всасываемость в %*	*Средняя полная доза действия в/мг*		*Коэффициент элиминации в мг*	*Коэффициент остаточного действия в %*	*Средняя поддерживающая доза в мг*	
		внутривенно	*внутрь*			*внутривенно*	*внутрь*
Строфантин	3—5	0,6—0,7	—	40	60	0,25	
Изоланид	15—40	2,0	5,0	20	80	0,4	1,0
Дигоксин	40—60	2,0	3,0	20	80	0,4	0,6
Ацедоксин	80	2,0	2,5	10	90	0,2	0,5
Дигитоксин	100	2,0	2,0	7	93	0,15	0,15

В связи с неодинаковой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта отдельных сердечных гликозидов, наз-

[1] Movitt, 1946, Augsberger, 1954, Lown и Levine, 1954, Gillman и Grosse-Brockhoff, 1963, Jarmärker, 1964, и др.

начаемых внутрь, имеются существенные различия в величине их полной дозы действия. Последняя обратно пропорциональна всасываемости препарата: чем лучше всасываемость гликозида, тем меньше понадобится его для получения полного терапевтического эффекта, и наоборот, чем хуже всасываемость препарата, тем больше его полная доза действия. Так, для дигитоксина, полностью всасывающегося из желудочно-кишечного тракта, полная доза действия как при внутреннем приеме, так и внутривенном введении одинакова и в среднем равна 2 мг. Для изоланида, всасывание которого не превышает 30—40% (чаще значительно меньше), полная доза действия при даче внутрь в $2^1/_2$—3 раза больше, чем при внутривенном введении. Для строфантина, коргликона и других строфантиноподобных препаратов, почти не всасывающихся из кишечника, полная доза действия при даче внутрь должна быть бесконечно большой. Следовательно, при энтеральном введении строфантин практически неэффективен.

Терапевтические особенности отдельных гликозидов связаны также с различиями в быстроте наступления лечебного эффекта, что в свою очередь зависит от неодинаковой способности препарата образовывать химические соединения с сывороточными альбуминами. В связанном состоянии сердечные гликозиды неактивны. Этим объясняется задержка в наступлении кардиотонического эффекта дигитоксина и ацедоксина, легко вступающих в связь с белками, по сравнению с коргликоном или строфантином, циркулирующими в крови в свободном состоянии (табл. 5).

Очень важной для клиники является способность сердечного гликозида поддерживать терапевтический эффект

Таблица 5

Обнаружение начального и максимального кардиотонического эффекта сердечных гликозидов

Гликозид	*Начальный эффект в минутах*		*Максимальный эффект в минутах*	
	внутривенно	*внутрь*	*внутривенно*	*внутрь*
Коргликон	3—5	—	25—30	—
Строфантин	5—10	—	40—60	—
Изоланид	25—30	90—120	90—120	120—240
Дигоксин	30—40	90—120	90—120	120—240
Ацедоксин	60—90	240—360	240—360	360—480
Дигитоксин	60—90	240—360	240—360	360—480

еще некоторый период после прекращения его введения. Из распространенных в нашей стране сердечных гликозидов наиболее короткой продолжительностью действия обладает коргликон (4—6 часов). Терапевтический эффект строфантина полностью исчезает через 2—3 дня после внутривенного введения его полной дозы действия. Наиболее продолжительным терапевтическим (соответственно и токсическим) эффектом обладает дигитоксин, действие которого продолжается еще 2—3 недели после отмены препарата. По продолжительности эффекта другие сердечные гликозиды занимают промежуточное положение.

Можно считать достоверно установленным, что для каждого гликозида суточная потеря действия пропорциональна разрушению и выведению (элиминации) препарата из организма (Fischer et al., 1952; Okita, 1957, и др.). Элиминируется в сутки не строго фиксированное количество гликозида, как полагали еще недавно, а тем большее, чем больше препарата накоплено в организме. Однако в процентном отношении количество элиминированного к количеству накопленного в организме препарата — строго постоянная величина для каждого химически чистого сердечного гликозида. Эту суточную потерю действия, выраженную в процентах к содержащемуся в организме сердечному гликозиду, называют коэффициентом элиминации.

Как видно из табл. 4, самым меньшим коэффициентом элиминации обладает дигитоксин (7%), а самым большим — строфантин (40%). Для дигоксина и изоланида коэффициент элиминации равен примерно 20%. Полная элиминация из организма коргликона, как указывалось, происходит меньше чем за сутки. Это значит, что на следующий день после отмены дигитоксина следует считаться с 93%, а после строфантина — с 60% исходного эффекта, принимаемого за 100%. Следовательно, чем меньше коэффициент элиминации, тем больше коэффициент остаточного действия, и наоборот.

Коэффициент суточной элиминации или коэффициент остаточного действия (их сумма всегда равна 100%) призван заменить расплывчатое понятие кумуляции. Более того, каждый из этих коэффициентов является количественной мерой кумуляции. Поясним на примере.

Полагают, что строфантин кумулирует мало или даже вовсе не кумулирует. Однако, если после достижения оптимального терапевтического эффекта поддерживающая доза

строфантина будет превышать 40% полной дозы действия препарата, могут появиться (к сожалению, не так уж редко) симптомы интоксикации. С другой стороны, если поддерживающая доза сильно кумулирующего дигитоксина не превышает 7% его полной дозы действия, препарат можно принимать неопределенно долго без каких-либо неприятных последствий. Под нашим наблюдением 27 больных непрерывно получают дигитоксин от 8 до 12 лет.

Таким образом, завоевавшие права гражданства в последние 15—20 лет понятия о полной дозе действия характеризуют отдельные гликозиды гораздо полнее, чем прежние расплывчатые определения свойств препарата вроде «препарат мягкого действия», «кумулирующий» и др.

3. ДОЗИРОВАНИЕ ГЛИКОЗИДОВ В ПЕРИОДЫ НАСЫЩЕНИЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В лечении недостаточности кровообращения кардиоактивными гликозидами различают два периода: 1) начальную дигитализацию (первый период) и 2) поддерживающую терапию (второй период).

1. **Начальная дигитализация (период насыщения).** Основной задачей периода начальной дигитализации является достижение оптимального терапевтического эффекта при минимальной опасности для больного. В зависимости от выраженности симптомов недостаточности кровообращения врачу предстоит решить вопрос о темпе начальной дигитализации: быстром (в течение суток), среднем (3—4 дня) или медленном (более 5 дней). Чем быстрее возникла и чем тяжелее сердечная недостаточность, тем больше необходимость в быстром насыщении кардиоактивными гликозидами. В то же время чем быстрее темп дигитализации, тем больше вероятность токсических осложнений. Поэтому в каждом конкретном случае следует взвесить все обстоятельства, прежде чем решиться на быструю дигитализацию.

Такая задача необычайно трудна, поскольку заранее предугадать индивидуальную чувствительность миокарда к кардиоактивным гликозидам практически невозможно. Известно, правда, что у больных в остром периоде инфаркта миокарда, при тромбоэмболических осложнениях, активном ревматическом процессе, в условиях гипоксии (легочное сердце), нарушениях электролитного баланса различного генеза значительно чаще встречаются токсические ослож-

Таблица 6

Дозы кардиоактивных препаратов при различных темпах дигитализации

Темп дигитализации	*Строфантин внутривенно в мг*	*Изоланид внутривенно в мг*	*Дигоксин в мг*		*Лантозид внутрь в каплях*	*Ацедоксин внутрь в мг*	*Дигитоксин внутрь в мг*	*Наперстянка внутрь в г*
			внутривенно	*внутрь*				
Быстрая (за сутки)	По 0,125 (1/4 ампулы) каждый час до оптимального эффекта	0,8 (2 ампулы), затем по 0,4 (1 ампула) каждые 2 часа до оптимального эффекта	0,75 (1 1/2 ампулы), затем по 0,5 (1 ампула) каждые 2 часа до оптимального эффекта	1,25 (5 таблеток), затем 0,5 (2 таблетки) каждые 3—4 часа до оптимального эффекта	110 капель, затем через 3—4 часа по 45 капель	1,2 (6 таблеток), затем по 0,2—0,4 каждые 6—8 часов до оптимального эффекта	1,2 (12 таблеток), затем по 0,2 каждые 6—8 часов до оптимального эффекта	1— начальная доза, затем по 0,3 каждые 6—8 часов
Средняя								
1-е сутки	0,25×2 раза	0,4×2 раза	0,5+0,25	1,25	35 капель×3 раза	0,8 (4 таблетки)	0,8 (8 таблеток)	0,3+0,3+0,2
2-е »	0,25+0,125	0,4×2 »	0,5+0,25	1,25	35 капель×3 раза	0,6 (3 таблетки)	0,6 6 (таблеток)	0,3×2 раза
3-и »	0,25	0,4	0,5	1,00	45 капель×2 раза	0,6 (3 таблетки)	0,5 (5 таблеток)	0,3×2 »
Медленная								
1-е сутки	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель×3 раза	0,5 (2 1/2 таблетки)	0,5 (5 таблеток)	0,3+0,2
2-е »	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель×3 раза	0,4 (2 таблетки)	0,4 (4 таблетки)	0,2×2 раза
3-и »	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель×3 раза	0,4 (2 таблетки)	0,4 (4 таблетки)	0,2×2 »

4-е	»	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель× ×3 раза	0,3 ($1^1/_2$ таблетки)	0,3 (3 таблетки)	0,15×2 раза
5-е	»	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель× ×3 раза	0,3 ($1^1/_2$ таблетки)	0,3 (3 таблетки)	0,15×2 »
6-е	»	0,25	0,2—0,4	0,25—0,5	0,50	15 капель× ×3 раза	0,2 (1 таблетка)	0,2 (2 таблетки)	0,1×2 »
7-е	»	0,25	0,2—0,4	0,25—0,5	0,50	15 капель× ×3 раза	0,2 (1 таблетка)	0,2 (2 таблетки)	0,1×2 »

нения из-за резкого снижения толерантности к терапевтическим дозам сердечных гликозидов (см. главу V). Однако некоторые из этих больных обязаны жизнью быстрой дигитализации дозами сердечных гликозидов, намного превышающими среднетерапевтические.

Б. Е. Вотчал (1965) наблюдал больного, поступившего в клинику в тяжелейшем состоянии, с обширным трансмуральным инфарктом миокарда и отеком легких. Для спасения больного понадобилось введение 1,25 мг строфантина (дробными дозами) менее чем за сутки.

Следовательно, индивидуальная реактивность миокарда к кардиоактивным гликозидам выявляется лишь в процессе лечения. Ввиду этого для быстрого насыщения предпочтительнее пользоваться гликозидами короткого действия (строфантин, изоланид, дигоксин), так как их отмена при передозировке приводит к быстрому исчезновению симптомов интоксикации.

В тяжелых случаях сердечной недостаточности, где важно выиграть не только дни и часы, а даже минуты, препаратом выбора является строфантин. Дробное введение небольших доз строфантина (по 0,125 мг внутривенно или по 0,25 мг внутримышечно) при тщательном клиническом, а возможно, и электрокардиографическом контроле за возможным появлением или усилением сердечной аритмии на высоте действия препарата (40—60 минут) позволяет добиться терапевтического эффекта в большинстве случаев угрожающе нарастающей сердечной недостаточности.

4-е »	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель × 3 раза	0,3 ($1^1/_2$ таблетки)	0,3 (3 таблетки)	0,15×2 раза
5-е »	0,25	0,4	0,5	0,75	20 капель × 3 раза	0,3 ($1^1/_2$ таблетки)	0,3 (3 таблетки)	0,15×2 »
6-е »	0,25	0,2—0,4	0,25—0,5	0,50	15 капель × 3 раза	0,2 (1 таблетка)	0,2 (2 таблетки)	0,1×2 »
7-е »	0,25	0,2—0,4	0,25—0,5	0,50	15 капель × 3 раза	0,2 (1 таблетка)	0,2 (2 таблетки)	0,1×2 »

нения из-за резкого снижения толерантности к терапевтическим дозам сердечных гликозидов (см. главу V). Однако некоторые из этих больных обязаны жизнью быстрой дигитализации дозами сердечных гликозидов, намного превышающими среднетерапевтические.

Б. Е. Вотчал (1965) наблюдал больного, поступившего в клинику в тяжелейшем состоянии, с обширным трансмуральным инфарктом миокарда и отеком легких. Для спасения больного понадобилось введение 1,25 мг строфантина (дробными дозами) менее чем за сутки.

Следовательно, индивидуальная реактивность миокарда к кардиоактивным гликозидам выявляется лишь в процессе лечения. Ввиду этого для быстрого насыщения предпочтительнее пользоваться гликозидами короткого действия (строфантин, изоланид, дигоксин), так как их отмена при передозировке приводит к быстрому исчезновению симптомов интоксикации.

В тяжелых случаях сердечной недостаточности, где важно выиграть не только дни и часы, а даже минуты, препаратом выбора является строфантин. Дробное введение небольших доз строфантина (по 0,125 мг внутривенно или по 0,25 мг внутримышечно) при тщательном клиническом, а возможно, и электрокардиографическом контроле за возможным появлением или усилением сердечной аритмии на высоте действия препарата (40—60 минут) позволяет добиться терапевтического эффекта в большинстве случаев угрожающе нарастающей сердечной недостаточности.

При среднем темпе дигитализации (3—4 суток) в первые сутки вводят около половины, а при медленной дигитализации (более 5 суток) — около четверти полной дозы действия гликозида (табл. 6).

2. **Период поддерживающей терапии.** Задачей второго периода лечения кардиоактивными гликозидами является поддержание достигнутого уровня терапевтического эффекта. Среднюю поддерживающую дозу нетрудно рассчитать, зная коэффициент элиминации и среднюю полную дозу действия гликозида. Например, для дигоксина, полная доза действия которого при даче внутрь в среднем равна 3 мг и коэффициент элиминации равен 20%, средняя поддерживающая доза будет составлять:

$$\frac{3\ \text{мг} \times 20\ \%}{100\ \%} = 0{,}6\ \text{мг}.$$

В большинстве случаев поддерживающая терапия продолжается в течение всей жизни больного. Для продолжительной терапии предпочтительнее пользоваться гликозидами, хорошо всасывающимися из желудочно-кишечного тракта и обладающими небольшой квотой элиминации. Такими свойствами обладают венгерские препараты кардитоксин и ацедоксин. Однако у больных, обнаруживающих в процессе лечения значительные колебания в толерантности к гликозидам (при диабете, ишемической болезни сердца), более гибкая терапия лучше всего обеспечивается пероральным приемом дигоксина. Изоланид значительно уступает дигоксину. Ввиду плохой всасываемости средняя поддерживающая доза изоланида при назначении внутрь (4 таблетки по 0,25 мг) в два раза больше дигоксина. Кроме того, что здесь возможно более частое появление диспепсических жалоб, это невыгодно и с чисто психологической стороны.

4. ДОЗИРОВАНИЕ ГЛИКОЗИДОВ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ СТРОФАНТИНА К ПРЕПАРАТАМ НАПЕРСТЯНКИ

При переходе с лечения строфантином, коргликоном и другими гликозидами II порядка на пероральную терапию гликозидами наперстянки вследствие малой кумуляции препаратов строфантиноподобного действия трудностей как будто не возникает. Однако в случаях с выраженными

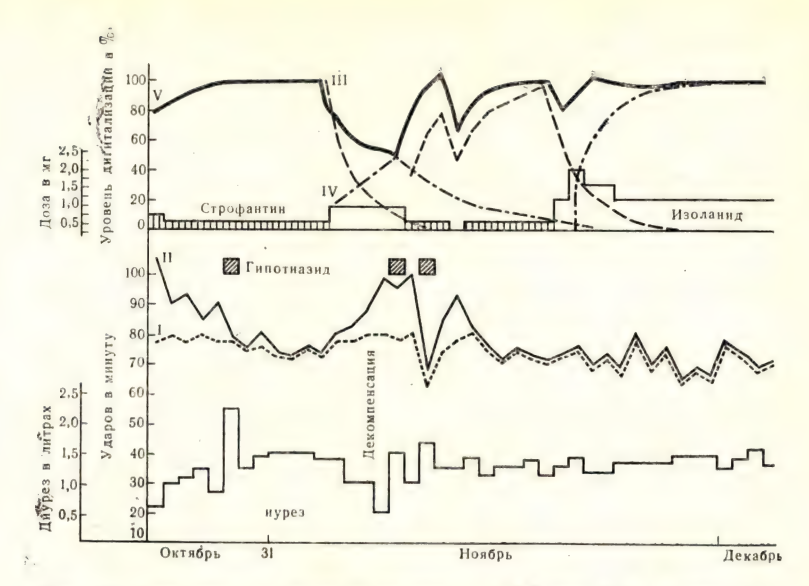


Рис. 25. Зависимость терапевтического эффекта от суммарного уровня гликозидов у больного О.

I — пульс; II — число сердечных сокращений; III — насыщение строфантином; IV — насыщение изоламидом; V — суммарный уровень гликозидов.

симптомами недостаточности кровообращения, нуждающихся в полной терапевтической дозе действия сердечного гликозида, недоучитывание быстрой элиминации строфантина и медленного накопления гликозидов наперстянки при назначении поддерживающих доз приводит к быстрому падению суммарного эффекта ниже уровня, обеспечивающего компенсацию кровообращения. Это дает основание к неправильному заключению о том, что препараты наперстянки «слабее» строфантина.

Больной О., 48 лет. Находился в клинике с 24/X по 31/XI 1963 г. по поводу ревматизма в неактивной фазе, сочетанного порока митрального клапана (без четкого преобладания его недостаточности или стеноза левого венозного устья), тахисистолической формы мерцания предсердий, сердечной недостаточности IIБ степени.

Под влиянием внутривенного лечения строфантином (в первые сутки получил 0,5 мг, в последующие — 0,25 мг) и однократного приема гипотиазида уменьшилась частота сердечных сокращений, исчез дефицит пульса, значительно увеличился диурез (рис. 25), исчезли застойные явления в легких, сократилась в размерах печень. Ввиду того что больной явно нуждался в постоянной дигитализации, лечащий врач перевел больного на лечение изоланидом

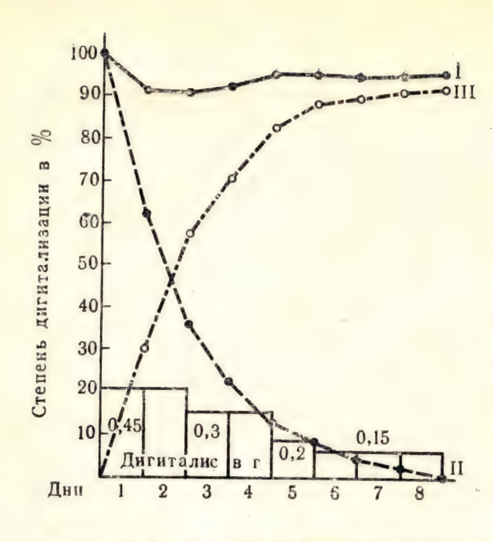


Рис. 26. Схема примерного дозирования наперстянки после отмены строфантина.

I — суммарная кривая; II — кривая убывания эффекта строфантина; III — кривая нарастания эффекта дигиталиса.

внутрь по 0,75 мг (3 таблетки) в сутки, т. е. на дозу, как будто бы вполне достаточную для поддержания высокого уровня дигитализации. Однако на 4—5-й день последовало явное ухудшение состояния больного. Несмотря на двухкратный прием гипотиазида, заметно уменьшился диурез и наросли застойные явления, увеличились одышка и дефицит пульса. Создалось впечатление, что изоланид слабее строфантина, и через 5 дней безуспешного лечения больной вновь был переведен на внутривенное введение 0,25 мг строфантина в сутки с прежним отличным эффектом.

Причина неуспеха заключалась в том, что скорость накопления изоланида при данной дозировке не компенсировала быструю элиминацию строфантина. Как видно на рис. 20 (верхняя половина), к 5-му дню лечения изоланидом было накоплено лишь 49% полной дозы действия (коэффициент остаточного действия изоланида примерно 80%), а эффективность строфантина упала со 100 до 7% полной дозы действия (коэффициент элиминации строфантина 40%). Суммарный эффект гликозидов составил, таким образом, 56%, тогда как с полным терапевтическим эффектом приходится считаться лишь при насыщении гликозидами выше 75% полной дозы действия.

Через 10 дней больной был снова переведен на пероральный прием изоланида. Последний назначили в таких дозах, чтобы суммарный эффект гликозидов (с учетом кривой убывания эффекта строфантина) был близок к 100% полной дозы действия. Для этого в 1-й день после отмены строфантина больной получил 1 мг (4 таблетки) изоланида, во 2-й — 2 мг (8 таблеток), в 3-й и 4-й —

по 1,5 мг (6 таблеток) с переходом на поддерживающую дозу в 1 мг с 5-го дня лечения. При такой дозе терапевтический эффект изоланида ничем не уступал строфантину.

При переходе с внутривенного лечения строфантином на пероральный прием гликозидов наперстянки практическому врачу чаще всего приходится назначать порошок из листьев наперстянки. Вследствие этого нам кажется целесообразным привести схему дозировок наперстянки при таком переходе с учетом кривых убывания действия строфантина и нарастания действия наперстянки.

Как видно на рис. 26, чаще всего в первые два дня после отмены строфантина следует назначать наперстянку 0,45 г в сутки, на 3—4-й день — по 0,3, на 5-й день — по 0,2 г, а с 6-го дня переходить на поддерживающую дозу препарата в 0,15 г.

5. ДОЗИРОВАНИЕ ГЛИКОЗИДОВ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ ПРЕПАРАТОВ НАПЕРСТЯНКИ К СТРОФАНТИНУ

Необходимость в замене перорального лечения гликозидами наперстянки парентеральным введением строфантина или коргликона возникает либо при непереносимости препарата желудочно-кишечным трактом, либо при быстром нарастании симптомов недостаточности кровообращения, когда требуется быстрая, энергичная и в то же время гибкая терапия. При этом возникают большие трудности. Учитывая кумуляцию препаратов наперстянки, полагается делать паузу перед введением строфантина или коргликона во избежание передозировки. Romberg (1925) требовал перерыва в лечении наперстянкой не менее недели, другие авторы—в течение 3—5 дней. За это время состояние больного может резко ухудшиться, а иногда, несмотря на лечение камфорой, мочегонными, кровопусканиями и кислородом, больные умирают.

В настоящее время, зная скорость выведения отдельных гликозидов наперстянки, мы можем подойти научно к решению этого вопроса.

Если исходить из предположения о том, что у больного достигнут уровень полной дигитализации, то введение 0,125 мг ($^1/_4$ ампулы) строфантина станет возможным без появления токсических симптомов при снижении уровня дигитализации до 80%. Так как 0,125 мг строфантина составляют около 20% его средней полной дозы действия, то в этом случае суммарный эффект строфантина и гликозидов

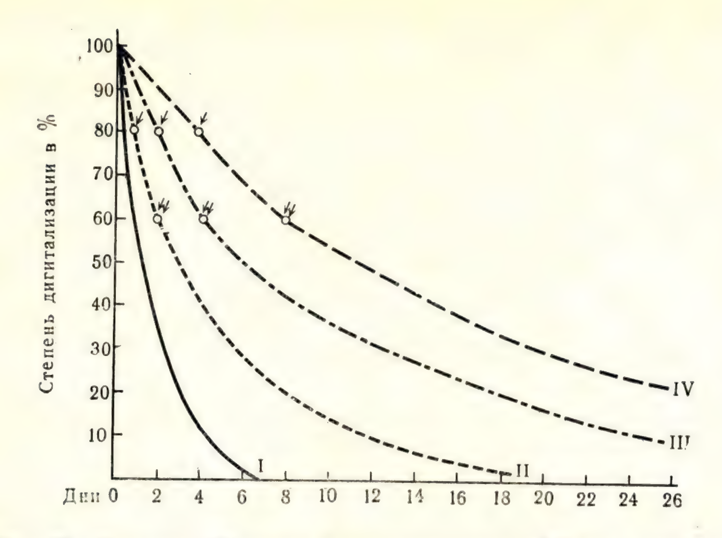


Рис. 27. Скорость убывания терапевтического эффекта различных кардиоактивных препаратов после их отмены.

I — строфантин; II — лантозид, изоланид, дигоксин; III — дигиталис; ацедоксин; IV — дигитоксин; ↓ 0,12 мг строфантина; ↓↓ 0,24 мг строфантина.

наперстянки составит 100% (20%+80%). Следовательно, такая доза строфантина может быть введена на 4-й день после отмены дигитоксина, на 2-й день после отмены наперстянки и на следующий день после отмены лантозида (рис. 27). По этим же соображениям 0,25 мг строфантина, т. е. 40% его полной дозы действия, может быть введено при уменьшении уровня дигитализации до 60%, т. е. на 7-й день после отмены дигитоксина, на 4-й день после отмены наперстянки и на 2-й день после отмены лантозида.

Однако при острой недостаточности кровообращения, возникшей вследствие недостаточной дигитализации (меньше 75% полной дозы действия), опасность передозировки небольшая. Поэтому практически строфантин или коргликон в острых ситуациях можно вводить без всякого перерыва в лечении. Безопаснее вводить коргликон, действие которого кратковременно (около 4 часов), внутривенно капельным методом либо внутримышечно дробными дозами, постепенно их наращивая. Обычно следует начинать с внутримышечной инъекции $^1/_2$ ампулы (0,3 мг) коргликона или $^1/_4$—$^1/_2$ ампулы (0,125—0,25 мг) строфантина. Если на высоте действия препарата (через 40 минут —

1 час) не наступит отчетливого клинического эффекта и не будет побочных симптомов (тошнота, рвота, появление или учащение экстрасистол), гликозиды могут быть введены внутривенно в той же дозе. Разумеется, такая тактика допустима лишь в условиях клиники или крупной больницы при возможности осуществления постоянного электрокардиографического контроля и наличия так называемых антидотов наперстянки (соли калия, панангин, новокаинамид, двунатриевая соль ЭДТА и др.)

Приведенные схемы основаны на так называемых средних дозах, полученных при статистической обработке результатов лечения больших групп больных с заболеваниями сердца. Знание этих закономерностей позволяет избежать принципиальных ошибок при лечении больных кардиоактивными гликозидами. Однако шаблонное применение «средних» доз гликозидов без учета значительно выраженных индивидуальных различий в необходимой дозе препарата чревато опасностью недостаточной дозировки либо (что гораздо опаснее!) развитием грозных симптомов дигиталисной интоксикации. На практике эффективные дозы могут отклоняться от средней на 50—200% и даже больше. При этом имеет место перекрещивание терапевтической и токсической зон действия гликозидов (Augsberger, 1954). Это значит, что в ряде случаев применение «средних» доз окажется неэффективным и для достижения компенсации кровообращения потребуется увеличение дозы препарата. У других больных «средняя» доза может оказаться токсической или даже летальной.

Следовательно, лечение сердечной недостаточности даже стандартизированными по весу, химически чистыми сердечными гликозидами продолжает оставаться «клиническим экспериментом» (С. П. Боткин), в результате которого определяется индивидуальная потребность декомпенсированного миокарда в дозе сердечного гликозида.

6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ДИГИТАЛИЗАЦИИ

Уточнение степени насыщения сердечными гликозидами представляет собой очень важную клиническую проблему, особенно в случаях неэффективной или малоэффективной терапии недостаточности кровообращения. Увеличение дозы сердечного гликозида может обусловить как значительное клиническое улучшение, если уровень предшествовав-

шей дигитализации был недостаточен, так и появление симптомов интоксикации. Можно ли предсказать, какой будет реакция организма на увеличение дозы сердечного гликозида? Какие существуют критерии уровня дигитализации?

Одним из важных и наиболее простых клинических показателей правильно подобранной дозы сердечного гликозида является нормализация числа сердечных сокращений. У большинства больных с синусовым ритмом при недостаточности кровообращения отмечается более или менее выраженная тахикардия, являющаяся компенсаторной реакцией на уменьшение минутного объема сердца. Урежение пульса у больных с сердечной недостаточностью в подавляющем большинстве случаев является вторичным по отношению к положительному инотропному эффекту кардиоактивных гликозидов и появляется одновременно с другими клиническими симптомами улучшения кровообращения: уменьшением или полным исчезновением одышки, отеков, цианоза и т. д. Поэтому при отсутствии выраженного клинического улучшения и продолжающейся синусовой тахикардии дозы сердечного гликозида следует постепенно увеличивать. Однако судить об уровне дигитализации по частоте синусового ритма и, следовательно, предсказать, какой будет реакция миокарда на увеличение дозы препарата, почти невозможно.

У больных с тахисистолической формой мерцания предсердий урежение числа сердечных сокращений под влиянием кардиоактивных гликозидов связано с усилением барьерной функции атрио-вентрикулярного узла и основного ствола пучка Гиса. В сложном механизме угнетения атрио-вентрикулярной проводимости препаратами наперстянки различают три компонента:

1. Восстановление нормальной чувствительности атрио-вентрикулярного узла к импульсам блуждающего нерва в результате первичного положительно инотропного эффекта наперстянки.
2. Непосредственный ваготропный эффект препарата.
3. Прямое угнетающее действие дигиталиса на проводящую систему сердца.

В отличие от синусового ритма при мерцании предсердий суправентрикулярные импульсы неоднородны ни по частоте, ни по интенсивности. Это обстоятельство позволяет произвольно урежать число сердечных сокращений. При сравнительно небольших дозах сердечного гликозида тор-

мозится проведение к желудочкам наиболее слабых предсердных импульсов. При этом урежение ритма в основном имеет «вагальный» характер, так как прием атропина или физическая нагрузка ведет к заметному и продолжительному увеличению числа желудочковых сокращений. При необходимости доза сердечного гликозида может быть увеличена. С увеличением дозы постепенно начинает преобладать прямое угнетающее влияние сердечного гликозида на атрио-вентрикулярную проводимость. При достижении 100% уровня дигитализации физическая нагрузка или инъекция атропина не вызывает значительного учащения желудочковых сокращений. Дальнейшее увеличение дозы кардиоактивного гликозида может привести к полной блокаде сердца или другим опасным нарушениям сердечного ритма.

Больная Ч., 38 лет. С 12 лет страдает ревматическим пороком митрального клапана. После 32 лет периодически госпитализуется в терапевтические стационары по поводу мерцательной аритмии и недостаточности кровообращения. Последняя госпитализация в июле — августе 1960 г. Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать лантозид по 20 капель 2 раза в день и гипотиазид по 25 мг один раз в неделю. Ухудшение состояния с конца января 1961 г., примерно через неделю после отмены лантозида участковым врачом. Поводом к отмене поддерживающей дигиталисной терапии послужил «редкий пульс». Нарастание одышки и появление периферических отеков заставили больную, несмотря на запрет врача, возобновить прием лантозида, правда в меньшей дозе (по 10 капель 2 раза в сутки). Ввиду отсутствия отчетливого эффекта больная направлена в клинику.

Поступила в нашу клинику 10/II 1961 г. Объективно: состояние средней тяжести. Одышка, цианоз, отеки на стопах и голенях; печень увеличена на 5 см, болезненна при пальпации; застойные явления в легких. Границы сердца увеличены, преимущественно влево. Систолический шум у верхушки, акцент и расщепление II тона над легочной артерией. Мерцательная аритмия с числом желудочковых сокращений 56—59 в минуту; пульс 48—52 в минуту, слабого наполнения. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. После небольшой физической нагрузки (прошлась по палате) число сердечных сокращений увеличилось до 116 в минуту, дефицит пульса увеличился. Через 5 минут после нагрузки число сердечных сокращений еще не вернулось к исходным величинам (96—102 в минуту).

Учитывая результаты пробы с нагрузкой, была увеличена доза лантозида до 20 капель 3 раза в день в течение первых трех дней пребывания в стационаре; затем больная получала по 45 капель препарата в сутки (по 15 капель 3 раза). Состояние стало быстро улучшаться, и 4/III 1961 г. больная выписана в удовлетворительном состоянии без симптомов застойной недостаточности кровообращения. Перед выпиской число сердечных сокращений в покое стало даже несколько чаще, чем в начале лечения (62—67 в ми-

нуту), но после физической нагрузки учащение сердечного ритма было небольшим (82—94 в минуту) и в течение 1—2 минут снижалось до исходных величин. Результаты пробы с нагрузкой после лечения свидетельствовали о полном терапевтическом уровне дигитализации.

В другом случае увеличение дозы кардиоактивного препарата привело к дигиталисной интоксикации.

Больная М., 37 лет. В течение последних 8 лет трижды лечилась в терапевтических отделениях Больницы имени С. П. Боткина по поводу сердечной недостаточности. В 10-летнем возрасте впервые диагностирован порок митрального клапана, в 29 лет — мерцательная аритмия. В течение последнего года постоянно принимает лантозид по 20—30 капель в сутки. За 2 недели до настоящей госпитализации перенесла «сезонный катар верхних дыхательных путей», после чего состояние ухудшилось: усилились одышка и сердцебиения, появились отеки на ногах, увеличилась и стала болезненной печень.

Поступила 2/XI 1965 г. Объективно: состояние больной средней тяжести. Цианотичный румянец щек, акроцианоз; периферические отеки; тахипноэ; застойные явления в легких; печень увеличена на 6—7 см, плотная, резко болезненна при пальпации. Сердце увеличено, преимущественно вверх и вправо; над верхушкой — систолический шум наряду с сохраненным и несколько усиленным I тоном, после «щелчка открытия» митрального клапана прослушивается короткий мезодиастолический шум; акцент II тона над легочной артерией. Мерцание предсердий с числом желудочковых сокращений 60—64 в минуту без дефицита пульса. Артериальное давление 105/65 мм рт. ст. После физической нагрузки (5 раз села — легла в кровати) число сердечных сокращений увеличилось до 78—82 в минуту, однако уже через 2 минуты снизилось до 65.

В течение двух дней принимала лантозид по 40 капель в сутки (дома принимала по 25 капель в день). На ЭКГ желудочковая бигеминия с полиморфными комплексами.

Несмотря на отсутствие повышенной температуры (даже при двухчасовом измерении) и лабораторных признаков активности ревмокардита, больной ex juvantibus начата антиревматическая терапия. Постепенное улучшение состояния и почти полное обратное развитие симптомов сердечной недостаточности сопровождалось восстановлением нормальной чувствительности к сердечным гликозидам. Выписана в удовлетворительном состоянии на поддерживающей дозе лантозида 45 капель в сутки.

Итак, у двух женщин примерно одинакового возраста, с одним и тем же диагнозом, той же степенью сердечной недостаточности (IIБ) и брадисистолической формой мерцания предсердий в покое увеличение дозы лантозида вызывало различный эффект: у больной Ч.— компенсацию кровообращения, а у больной М.— дигиталисную интоксикацию. Снижение толерантности к сердечным гликозидам в последнем случае было обусловлено активностью ревмокардита, в пользу чего свидетельствует

успех противоревматической терапии. Несмотря на нормальную температуру тела и отрицательные данные лабораторных исследований, в том числе и отрицательные иммунологические пробы на ревматизм, можно было все же предположить активацию ревматического процесса на основании того, что симптомы недостаточности кровообращения появились после интеркуррентной инфекции. Другое доказательство наличия активного ревмокардита у больной М.— снижение толерантности к сердечным гликозидам и развитие дигиталисной интоксикации.

Можно ли было предугадать ее появление и не увеличивать дозу лантозида? Да, можно, если бы лечащим врачом было принято в расчет отсутствие выраженного и стойкого учащения числа сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку!

Таким образом, при недостаточном терапевтическом эффекте у декомпенсированных больных с мерцанием предсердий доза сердечного гликозида может быть увеличена, если небольшая, индивидуально дозированная физическая нагрузка (еда, медленная ходьба) вызывает значительное учащение ритма. Увеличение дозы препарата этим больным часто сопровождается значительным клиническим улучшением, а иногда и полным восстановлением компенсации кровообращения. При отсутствии выраженного учащения желудочковых сокращений в ответ на увеличение физической активности дальнейшее наращивание дозы сердечного гликозида в стремлении улучшить терапевтический эффект чаще всего бесполезно и небезопасно ввиду угрозы интоксикации.

Лечащего врача интересует также возможность использования электрокардиографии для определения уровня дигитализации. С этим связаны два вопроса, имеющих наибольшее практическое значение:

1. Существует ли пропорциональная зависимость между выраженностью изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ и продолжительностью электрической систолы, с одной стороны, и дозой сердечного гликозида — с другой?

2. Есть ли закономерная связь между достигнутым терапевтическим эффектом и степенью «дигиталисного действия» на ЭКГ?

Данные литературы весьма противоречивы. По Gold и соавторам (1942), электрокардиографические признаки «дигиталисного действия» нарастают параллельно увеличе-

нию дозы дигитоксина, достигая максимума при средней «насыщающей» дозе препарата, равной 1,2 мг.

Назначая порошок из листьев наперстянки группе здоровых юношей, Lepeschkin (1950) отметил закономерное уменьшение отношения T/R (на 0,3), а также величины QT (на 10%) при каждом последующем увеличении дозы препарата на 8 мг/кг веса.

Согласно наблюдениям Apter с соавт. (1944), после внутривенного введения 0,5 мг уабаина укорочение электрической систолы составляет 0,007 секунды; при увеличении дозы препарата до 1 и 1,5 мг интервал QT укорачивается в среднем на 0,14 и 0,34 секунды соответственно.

С другой стороны, довольно многочисленная группа исследователей отрицает пропорциональную зависимость электрокардиографических изменений от дозы сердечного гликозида (Beers et al., 1951; Geiger et al., 1941; А. В. Соболева, 1949). Geiger и соавторы (1941) полагают, что отсутствие параллелизма между дозой наперстянки и электрокардиографическими изменениями может быть объяснено частично замедлением числа сердечных сокращений, нейтрализующим снижение сегмента ST и уменьшение зубца T.

В связи с противоречивостью данных литературы мы изучали влияние сердечных гликозидов на электрокардиограмму 12 здоровых и 196 сердечных больных с учетом дозы препарата и выраженности лечебного эффекта.

Исследование возможной пропорциональной зависимости электрокардиографических изменений от дозы сердечного гликозида проводилось на 27 мужчинах в возрасте от 17 до 24 лет. У 15 обследованных диагностирована гипертоническая болезнь либо ревматические пороки сердца в стадии полной компенсации кровообращения, у остальных 12 — тщательное клиническое и рентгенологическое обследование не обнаружило никакой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. У всех мужчин исходная электрокардиограмма была нормальной.

Дигитализация проводилась в течение 5—7 дней венгерским препаратом ацедоксином. В первый день исследуемый получал внутрь 4—5 таблеток (0,8—1 мг препарата), в последующие дни — 2—3 таблетки в сутки. Ежедневно в условиях основного обмена снималась ЭКГ во II, V_4, V_5, V_6 отведениях и производились измерения интервалов $R—R$ и PQ; вычислялась разность между фактической и должной электрической систолой (ΔQT), измерялась ам-

плитуда зубца T и отклонение сегмента ST от изоэлектрической линии. Результаты исследований подверглись статистической обработке (разностным методом на одной группе больных) и приведены в табл. 7.

Таблица 7

Изменения ЭКГ в зависимости от степени дигитализации у здоровых и больных с заболеваниями сердца в стадии компенсации кровообращения [1]

Показатель ЭКГ	Степень дигитализации в %			
	0	50	75	100
$R-R$ в сек. $M \pm m$	$0,88 \pm 0,037$	$0,91 \pm 0,032$ ($P < 0,5$)	$0,97 \pm 0,047$ ($P < 0,2$)	$0,97 \pm 0,027$ ($P < 0,05$)
$P-Q$ в сек.	$0,150 \pm 0,007$	$0,165 \pm 0,005$ ($P < 0,1$)	$0,165 \pm 0,0050$ ($P < 0,02$)	$0,165 \pm 0,0046$ ($P < 0,02$)
QT в млсек.	$+17 \pm 5,5$	$+8 \pm 5,0$ ($P < 0,1$)	$+3 \pm 5,3$ ($P < 0,05$)	$-10,5 \pm 10,6$ ($P < 0,05$)
T_{II} в мм	$+3,1 \pm 0,4$	$+1,8 \pm 0,27$ ($P < 0,02$)	$+2,3 \pm 0,29$ ($P < 0,05$)	$2,1 \pm 0,39$ ($P < 0,05$)
Tv_4 » »	$5,5 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,56$ ($P < 0,01$)	$3,3 \pm 0,52$ ($P < 0,01$)	$3,2 \pm 0,64$ ($P < 0,01$)
Tv_5 » »	$4,3 \pm 0,57$	$2,2 \pm 0,61$ ($P < 0,02$)	$3,1 \pm 0,36$ ($P < 0,02$)	$2,3 \pm 0,81$ ($P < 0,05$)
Tv_6 » »	$2,9 \pm 0,48$	$1,7 \pm 0,40$ ($P < 0,02$)	$2,1 \pm 0,35$ ($P < 0,05$)	$2,0 \pm 0,47$ ($P < 0,1$)

[1] Влияние дигитализации на сегмент ST обсуждается в тексте.

Как видно из табл. 7, статистически достоверное урежение ритма отмечено лишь при полной (100% «средней» дозы) дигитализации. Урежение числа сердечных сокращений было небольшим, составляя в среднем 6 ударов в минуту. Главной причиной этого замедления следует считать повышение тонуса блуждающего нерва, поскольку подкожная инъекция 1 мл 0,1% раствора сернокислого атропина сопровождалась учащением числа сердечных сокращений до исходной величины. В пользу «вагального» характера замедления пульса свидетельствует также появление выраженной синусовой аритмии у 6 и миграции водителя ритма у 2 из 27 исследуемых.

Удлинение интервала PQ выявлено у 16 из 27 обследуемых. В среднем увеличение продолжительности предсердно-желудочкового проведения при 50% степени дигитализации составило 0,010 секунды, а при насыщении ацедоксином на 75 и 100% оказалось равным 0,015 секунды. Хотя

увеличение предсердно-желудочковой проводимости при 75 и 100% уровне дигитализации оказалось статистически достоверным ($P<0{,}02$), ни в одном случае оно не достигло степени атрио-вентрикулярной блокады.

С возрастанием уровня дигитализации отмечено прогрессирующее укорочение электрической систолы. Так, разность между фактической и должной электрической систолой (ΔQT) до дигитализации составила +17 миллисекунд, при насыщении ацедоксином на 50% +8 миллисекунд, на 75% +3 миллисекунды, а при полной дигитализации — 10,5 миллисекунды. Начиная с 75% уровня дигитализации укорочение электрической систолы было статистически достоверным ($P<0{,}05$).

Дигитализация сопровождалась выраженным и статистически достоверным уменьшением амплитуды зубца T, однако между выраженностью этого уменьшения и степенью дигитализации параллелизма не обнаружено. Максимальное уменьшение зубца T отмечено при 50% уровне дигитализации: при дальнейшем повышении ее уровня амплитуда зубца T либо более не уменьшалась (в отведении V_4), либо даже несколько увеличилась (в отведениях II, V_5 и V_6).

После дигитализации у 22 из 27 обследуемых отмечалось снижение сегмента ST на 1—2 мм ниже изоэлектрического уровня, однако параллелизма со степенью дигитализации и здесь обнаружено не было. У 2 из 6 человек, для которых средняя полная доза ацедоксина оказалась чрезмерной, несмотря на клинические симптомы интоксикации (тошнота, рвота, анорексия, головная боль), сегмент ST оставался на изоэлектрической линии.

Таким образом, результаты исследования указывают на отсутствие пропорциональной зависимости изменений конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы, интервала PQ и частоты сердечных сокращений от дозы сердечного гликозида. Хотя обнаружен параллелизм между уровнем дигитализации и продолжительностью электрической систолы, укорочение последней под влиянием ацедоксина редко выходило за пределы ошибки метода. Кроме того, укорочение электрической систолы сохранялось и при токсических дозах сердечного гликозида и, следовательно, не могло служить критерием адекватности кардиальной терапии.

В связи с этим особенно важное практическое значение приобретает вопрос о существовании закономерной связи

между достигнутым терапевтическим эффектом и степенью «дигиталисного действия» на ЭКГ.

Мы сделали анализ 438 ЭКГ, зарегистрированных в процессе лечения различными сердечными гликозидами у 317 больных с сердечной недостаточностью. Среди них было 208 мужчин и 109 женщин в возрасте от 16 до 83 лет с недостаточностью кровообращения II—III степени по классификации Стражеско — Василенко. Сердечная недостаточность появилась в результате атеросклеротического или постинфарктного кардиосклероза (126 больных), гипертонической болезни (55 больных), ревматических пороков сердца (111 больных), врожденных пороков сердца (2 больных) и легочного сердца (23 больных). У 114 больных сохранился синусовый ритм, у 12 больных основным ритмом было трепетание предсердий и у 101 — мерцание предсердий.

Сопоставление изменений ЭКГ с выраженностью терапевтического эффекта сердечных гликозидов приведено в табл. 8. Поскольку часть больных фигурирует повторно

Таблица 8

Зависимость электрокардиографических изменений от выраженности клинического эффекта сердечных гликозидов

Эффект	*Количество больных*	*Изменения ЭКГ*					
		отсутствуют	*атипичная форма*	*степень «дигиталисного действия» по McMillan и Bellet*			
				I	*II*	*III*	*IV*
Терапевтический:							
а) полный	181	57	2	82	33	6	1
б) неполный	135	12	5	33	78	5	2
Токсический	122	12	9	39	46	8	8

при различных терапевтических эффектах, суммарное число наблюдений, указанное в табл. 8, превышает фактическое количество больных.

Как видно из табл. 8, выраженные изменения конечного желудочкового комплекса ЭКГ (III—IV степень «дигиталисного действия» по McMillan и Bellet) наблюдались преимущественно при клинических симптомах интоксикации сердечными гликозидами (у 16 из 122 больных, т. е.

13,1%). Однако они могут наблюдаться при полном (3,9%) и даже неполном (5,2%) терапевтическом эффекте. В то же время у 12 из 122 больных с явными клиническими симптомами передозировки препарата наперстянки, т. е. в 9,9% случаев, не обнаружено никаких изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ.

Наши наблюдения подтверждают мнение ряда исследователей о том, что изменения сегмента *ST* и зубца *T* ЭКГ появляются раньше и более выражены при лечении наперстянкой и ее препаратами, чем при назначении гликозидов II порядка. Очень часто лечение строфантином вызывает значительное клиническое улучшение и даже полное исчезновение симптомов недостаточности кровообращения еще до появления каких-либо изменений на электрокардиограмме.

Таблица 9

Частота изменений конечной части желудочкового комплекса ЭКГ при достижении полного терапевтического эффекта строфантином или препаратами наперстянки

Препарат	*Количество больных*	*Изменения ЭКГ*					
		отсутствуют	*атипичная форма*	*степень «дигиталисного действия» по McMillan и Bellet*			
				I	*II*	*III*	*IV*
Строфантин	106	55	1	46	3	1	—
Наперстянка и ее препараты	75	2	1	36	30	5	1

Как видно из табл. 9, более чем у половины больных, леченных строфантином (55 из 106), отмечен полный терапевтический эффект при отсутствии изменений ЭКГ, тогда как при лечении наперстянкой или ее препаратами после достижения оптимального терапевтического эффекта изменения на ЭКГ отсутствовали лишь у двух из 75 больных.

Создается впечатление, что изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ выражены тем больше, чем тяжелее поражение миокарда и чем продолжительнее действие сердечного гликозида. Однако появление выраженных электрокардиографических изменений в каждом конкретном случае малоэффективной кардиальной терапии хотя и требует известной осторожности от лечащего врача,

не может служить противопоказанием к увеличению дозы сердечного гликозида. В ряде подобных случаев увеличение дозы препарата одновременно с улучшением клинической картины приводит к уменьшению выраженности «дигиталисного эффекта» на ЭКГ (А. В. Соболева, 1949).

Согласно нашим исследованиям, результаты которых совпадают с многочисленными данными литературы (А. В. Соболева, 1949; Beers, Regan и Jensen, 1951, и др.), укорочение электрической систолы и изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ не могут служить количественным показателем ни терапевтического, ни токсического действия сердечных гликозидов.

Другие виды инструментального исследования (преимущественно баллистокардиографический и поликардиографический методы) позволяют уточнить начало, высоту и время прекращения действия гликозида, но при отсутствии клинического улучшения они, так же как и данные электрокардиографии, не позволяют дать ответ на основной вопрос: нужно и можно ли для получения или усиления терапевтического эффекта увеличивать дозу препарата?

7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОЛНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗ ГЛИКОЗИДА

Получив оптимальный терапевтический эффект, нетрудно для каждого больного рассчитать **индивидуальную полную дозу действия** применявшегося гликозида.

Например, у больного А. на 3-й день внутривенного лечения строфантином получен хороший терапевтический эффект, при этом в первые сутки было введено 0,25 мг (половина ампулы), в последующие — по 0,17 мг (1/3 ампулы). К началу вторых суток остаточное действие строфантина должно было составить 60% введенной накануне дозы, т. е.

$$\frac{0{,}25 \text{ мг} \times 60\ \%}{100\%} = 0{,}15 \text{ мг}.$$

После введения 0,17 мг строфантина на 2-й день лечения эффективная доза равнялась 0,15 мг + 0,17 мг = 0,32 мг. К началу третьих суток остаточное действие строфантина соответствовало дозе

$$\frac{0{,}32 \text{ мг} \times 60\ \%}{100\%} = 0{,}19 \text{ мг},$$

а после очередного введения 0,17 мг препарата эффективная доза его составила 0,36 мг (0,19 мг+0,17 мг). Это и есть индивидуальная (для больного А) полная доза действия строфантина, так как она обеспечила полный терапевтический эффект. Она почти вдвое меньше «средней» полной дозы действия строфантина (0,6—0,7 мг).

Для поддержания достигнутого эффекта необходимо вводить дозу строфантина, составляющую 40% от 0,36 мг, т. е. 0,144 мг (немногим больше 1/4 ампулы). Это — индивидуальная поддерживающая доза строфантина. Очевидно, у больного А. потребность и в других гликозидах будет соответственно меньше. Это необходимо принять в расчет при переходе на пероральную дигитализацию, например, изоланидом.

Индивидуальная полная доза изоланида должна быть во столько раз меньше «средней» полной дозы изоланида, во сколько раз индивидуальная полная доза действия строфантина меньше его «средней» полной дозы действия:

$$\frac{0{,}36\ \text{мг}}{0{,}60\ \text{мг}} = \frac{X}{5\ \text{мг}},$$

где 0,36 мг — индивидуальная полная доза действия строфантина для больного А., 0,6 мг — «средняя» полная доза действия строфантина; 5 мг — «средняя» полная доза действия изоланида при даче внутрь; X — искомая полная доза действия изоланида для больного А. (при назначении внутрь). Она равна 3 мг.

$$X = \frac{0{,}36\ \text{мг} \times 5\ \text{мг}}{0{,}6\ \text{мг}} = 3\ \text{мг}.$$

Учитывая кривую убывания эффективности строфантина и зная индивидуальную дозу действия изоланида, можно рассчитать, какую часть ее (в процентах) должна составлять суточная доза изоланида, чтобы суммарный эффект гликозидов во время переходного периода приближался к 100%. Вообще же оптимальный терапевтический эффект может наступить при уровне дигитализации не менее 75% полной дозы действия.

В табл. 10 приводится пример расчета суточных доз изоланида во время перехода со строфантинотерапии на поддерживающую дигитализацию изоланидом у больного А.

Так же рассчитывают дозы при переходе от строфантинотерапии на лечение любым другим препаратом наперстянки, если известны полная доза действия при даче

Таблица 10

Расчет суточных доз изоланида после отмены строфантина у больного А

Остаточный эффект строфантина в %	Остаточный эффект изоланида в %	Суточная доза изоланида		Эффективная доза изоланида в %	Суммарный эффект гликозидов в %
		в мг	в % к инд. полной дозе действия		
60	—	1,0	33	33	93
36	26	1,0	33	59	95
21	47	1,0	33	80	101
12	64	0,75	25	89	101
7	71	0,50	17	88	95

внутрь и коэффициент элиминации. Лечение сердечной недостаточности, по меткому определению Luisada, — «не математическая, а клиническая проблема». Тем не менее учет количественного фактора облегчает терапевту задачу пройти, образно говоря, по узкому и мелистому проливу, разделяющему декомпенсацию сердца, недостаточно энергично леченную сердечными гликозидами, от интоксикации препаратами наперстянки.

8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ДИГИТАЛИЗАЦИИ В НЕОТЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Определение уровня предшествовавшей дигитализации в неотложных случаях сердечной недостаточности — очень важная и вместе с тем чрезвычайно сложная задача. Тошнота, рвота, тахикардия и различного рода нарушения сердечного ритма могут быть симптомами как дигиталисной интоксикации, так и проявлением сердечной декомпенсации, недостаточно энергично леченной препаратами наперстянки. От правильной оценки этих симптомов нередко зависит жизнь больного.

Способы определения насыщения организма препаратами наперстянки можно разделить на две большие группы. В первую входят методы, основанные на внутривенном введении быстро разрушающегося в организме сердечного гликозида (ацетилстрофантидина) или солей кальция — синергиста наперстянки. По количеству введенного ацетилстрофантина, вызвавшему преходящее усиление токсических симптомов, судят об уровне предшествовавшей дигита-

лизации (Lown, Levine, 1954; Capaller, Stern, 1958; Fletcher, Brennan, 1958, и др.). Для этих же целей Nalbandian и соавторы (1957) использовали внутривенное введение хлористого кальция. Установлено, что он вызывает менее серьезные токсические симптомы, которые к тому же проходят быстрее, чем после введения ацетилстрофантидина.

Вторая группа включает методы, основанные на введении в организм антидотов наперстянки (соли калия, сернокислая магнезия, индерал и др.) либо на создании искусственной гипокальциемии путем введения солей ЭДТА (этилендиаминтетраацетат), образующих с ионом Ca^{++} недиссоциируемые в плазме соединения. Уменьшение или полное устранение нарушений сердечного ритма после введения этих препаратов, по мнению многих исследователей, является решающим признаком в диагностике дигиталисной интоксикации (Szekely, Wynne, 1963; Corday et al., 1964).

Безусловно, в неясных случаях безопаснее начинать с введения антитоксических средств. Какое из них заслуживает предпочтения?

Применение внутрь солей калия (6—8 г хлористого калия) в качестве антидота наперстянки при неукротимой рвоте практически невозможно, внутривенное же их введение при наличии нарушений проводимости или почечной недостаточности противопоказано.

Непродолжителен и непостоянен при дигиталисной интоксикации антиаритмический эффект сернокислой магнезии, несмотря на быстрое (и небезопасное, следовательно) внутривенное введение больших доз препарата (Zwillinger, 1935; Enselberg et al., 1950).

Внутривенное введение двунатриевой соли ЭДТА очень болезненно и часто осложняется местными тромбофлебитами, а терапевтическое действие ее кратковременно. Кроме того, в литературе есть указания на отличный антиаритмический эффект солей ЭДТА в случаях, когда нарушение сердечного ритма не было обусловлено передозировкой наперстянки (Soffer et al., 1961).

Основываясь на данных литературы о возможности появления тонических и клонических судорог у больных после переливания больших количеств цитратной крови (Gorday et al., 1962), мы сочли целесообразным для создания искусственной гипокальциемии применить лимоннокислый натрий (М. Е. Слуцкий, 1964). У 32 больных с аритмиями

неясного происхождения и в 3 случаях явной интоксикации сердечными гликозидами испытано антиаритмическое действие 2% раствора лимоннокислого натрия, применяемого обычно в качестве консерванта крови (по рецепту «ЦОЛИПК 7Б»).

Препарат вводили внутривенно капельным методом от 50 до 250 мл (1 — 5 г лимоннокислого натрия)[1]. Указаний на проведение аналогичных клинических испытаний в доступной нам литературе мы не нашли. Уже после начала исследования мы познакомились с данными, свидетельствующими о высокой эффективности и строгой специфичности антиаритмического действия лимоннокислого натрия при отравлении наперстянкой экспериментальных животных.

У 3 больных, у которых появление аритмий было несомненно связано с интоксикацией сердечными гликозидами, после введения 50—150 мл 2% раствора лимоннокислого натрия отмечалось восстановление исходного ритма.

Больной Ч., 52 лет, находился в клинике по поводу амилоидоза почек с исходом в сморщивание и высокой почечной гипертонией. В связи с усилением одышки и тахикардией (рис. 28, А) дополнительно внутривенно ввели 0,25 мг строфантина (утром была введена такая же доза). Тотчас после вливания появились резкие боли за грудиной, неукротимая рвота, снизилось артериальное давление, наблюдалась выраженная аритмия сердечной деятельности. На ЭКГ утром следующего дня (рис 28, Б) — мерцание предсердий, частые желудочковые экстрасистолы. После внутривенного капельного вливания 50 мл 2% раствора лимоннокислого натрия отмечено стойкое восстановление синусового ритма и исчезновение экстрасистол (рис. 28, В).

У двух других больных антиаритмический эффект лимоннокислого натрия был непродолжительным, не более 20 минут.

У 32 больных с аритмиями неясного происхождения внутривенное введение лимоннокислого натрия оказалось неэффективным.

Отсутствие антиаритмического эффекта лимоннокислого натрия делало маловероятной возможность интоксикации препаратами наперстянки и позволило провести пробное лечение коргликоном. Выбор коргликона для пробного лечения объясняется кратковременностью пребывания

---

[1] Введение таких количеств лимоннокислого натрия не ведет к задержке жидкости в организме. Содержание натрия (в мэкв) в 5 г лимоннокислого натрия такое же, как в 0,9 г поваренной соли.

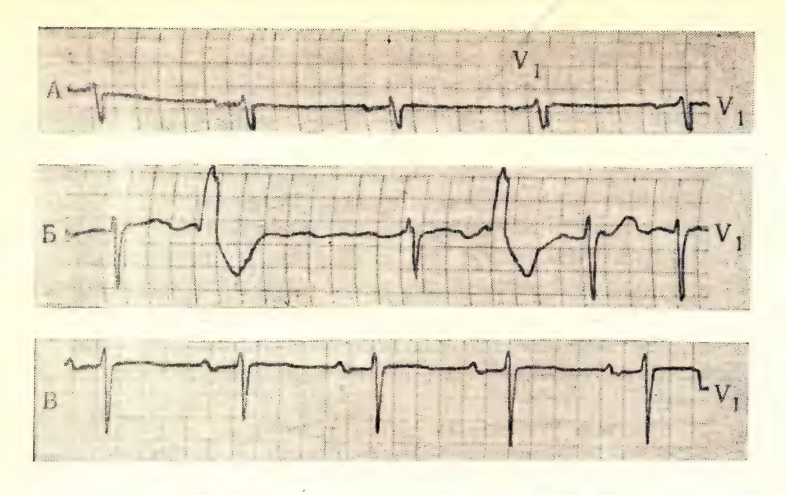


Рис. 28. Электрокардиограмма больного Ч.

А — до введения строфантина; Б — после внутривенного введения строфантина; В — после внутривенного капельного вливания 50 мл 2% раствора лимоннокислого натрия.

в организме препарата и быстрым исчезновением побочных симптомов в случае их появления при повышенной чувствительности к препаратам наперстянки.

Пробное лечение корглиREFконом проводят следующим образом. 1,2 мг коргликона (2 мл 0,06% раствора) разводят в 100 мл стерильного физиологического раствора. Для предотвращения свертывания крови в игле к раствору добавляют несколько капель гепарина. Под постоянным электрокардиографическим контролем (осциллоскоп, частая регистрация кривых на электрокардиографе с прямой записью) производят внутривенное вливание смеси со скоростью 20 капель в минуту. Каждые 12—13 минут, т. е. примерно после введения каждых 0,15 мг коргликона, введение препарата прекращают на 5 минут. Коргликон вводят либо до наступления терапевтического эффекта, либо до усиления сердечной аритмии.

Об уровне предшествовавшей дигитализации можно было судить по количеству введенного коргликона. Появление или усиление нарушений ритма после введения 0,15—0,30 мг коргликона позволяло с уверенностью диагностировать предсуществовавшую интоксикацию сердечными гликозидами или повышенную чувствительность к препаратам наперстянки. Отсутствие отчетливого лечебного эффекта

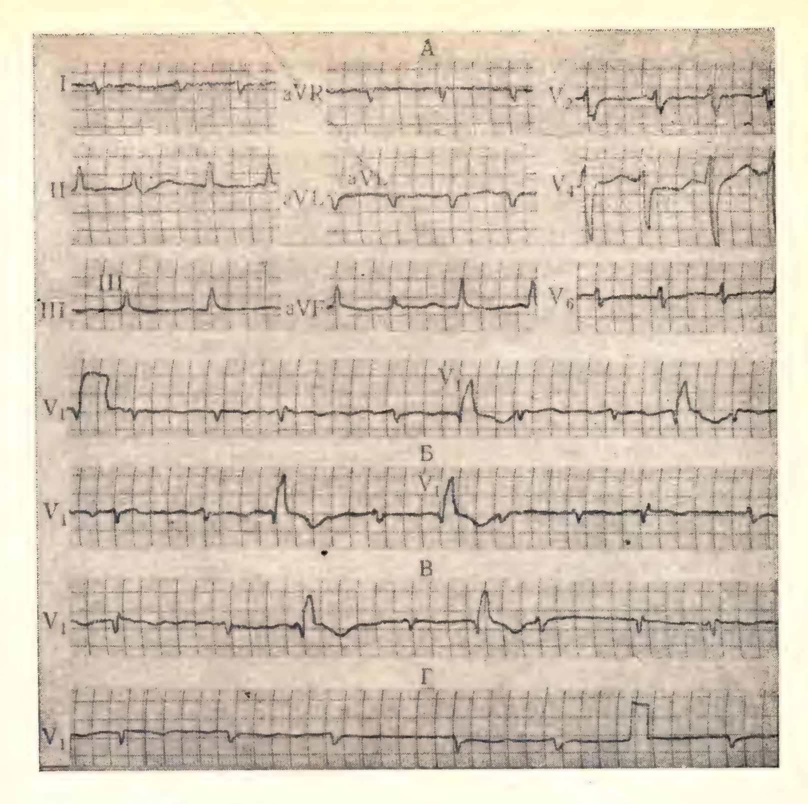


Рис. 29. Электрокардиограмма больного Б.

А — при поступлении в клинику; Б — после внутривенного введения 250 мл 2% раствора лимоннокислого натрия; В — после внутривенного вливания 0,9 мг коргликона; Г — после внутривенного введения 0,5 мг строфантина.

после введения 0,9 мг коргликона свидетельствовало о полном выведении из организма принимавшихся ранее гликозидов.

У 30 из 32 больных результаты пробного лечения коргликоном практически исключили возможность дигиталисной интоксикации и явились показанием к проведению энергичной терапии сердечными гликозидами длительного действия.

Больной Б., 38 лет. Поступил в клинику 17/X 1963 г. с диагнозом тяжелой сердечной недостаточности с подозрением на интоксикацию наперстянкой. Длительное время страдает ревматическим пороком митрального клапана с преобладанием стеноза левого венозного устья. С июня 1963 г. до поступления в стационар амбу-

латорно получал 3 раза в сутки «по 1 порошку наперстянки» (дозы не знает). С конца сентября — частая рвота, сердцебиение, нарастание слабости и одышки, увеличение периферических отеков.

При поступлении состояние очень тяжелое. Ортопноэ. Тахипноэ. Выраженный акроцианоз. Анасарка. Правосторонний гидроторакс, застойные хрипы в легких. Печень выступает на 5 см ниже реберной дуги, плотная, резко болезненная при пальпации. Сердце больших размеров, четко прослушивается мелодия митрального стеноза. Тахиаритмия с большим дефицитом пульса. Артериальное давление 90/75 мм рт. ст. На ЭКГ (рис. 29, А): тахисистолическая форма мерцания предсердий, частые желудочковые экстрасистолы.

Кровопускание, подкожные введения морфина, ингаляция кислорода эффекта не дали. Внутривенное вливание 250 мл 2% раствора лимоннокислого натрия и капельное введение 0,9 мг коргликона не оказали существенного влияния на число желудочковых экстрасистол (рис. 29, Б и В). После введения коргликона состояние больного заметно улучшилось, уменьшилась одышка, однако через 4 часа после введения коргликона вновь усилились одышка и сердцебиения, цианоз стал более выраженным. Внутривенно капельно введено 0,5 мг строфантина в 100 мл 5% раствора глюкозы. Уже к концу вливания, продолжавшегося 50 минут, состояние больного значительно улучшилось. Число сердечных сокращений уредилось, экстрасистолы исчезли (рис. 29, Г). На следующий день больной переведен на пероральную терапию дигоксином по 0,5 мг в сутки, после чего отмечено быстрое обратное развитие симптомов сердечной недостаточности. Диспепсические симптомы полностью исчезли, несмотря на прием дигоксина внутрь. Выписался в хорошем состоянии 3/XI 1963 г.

Итак, проба с лимоннокислым натрием, а затем и коргликоновая проба выявили отсутствие зависимости диспепсических явлений и экстрасистолии от интоксикации наперстянкой, что позволило провести рациональное лечение сердечными гликозидами. Отмена сердечных гликозидов из-за мнимой дигиталисной интоксикации могла привести к смерти.

Приведем еще один пример.

Больной Н., 66 лет. Поступил 1/VII 1963 г., страдает атеросклетическим кардиосклерозом, метатуберкулезным пневмосклерозом и эмфиземой легких. В течение последних 5—6 лет беспокоят колющие боли в области сердца, одышка, сердцебиения. Нарастание симптомов сердечной декомпенсации с января 1964 г. Лечился на дому «какими-то каплями, кажется, лантозидом» (по 15 капель 3 раза в сутки). За два дня до госпитализации появилась тошнота, повторная рвота, резкая тахикардия.

Объективно: выраженная одышка, цианоз губ, анасарка. Печень плотная, резко болезненная при пальпации, выступает из-под реберного края на 9 см. В брюшной полости определяется свободная жидкость. Застойные явления в легких. Сердце значительно увеличено, тоны очень глухие. Число сердечных сокращений 150—160 в минуту, аритмия. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. На ЭКГ (рис. 30, А): предсердная тахикардия с меняющимся коэф-

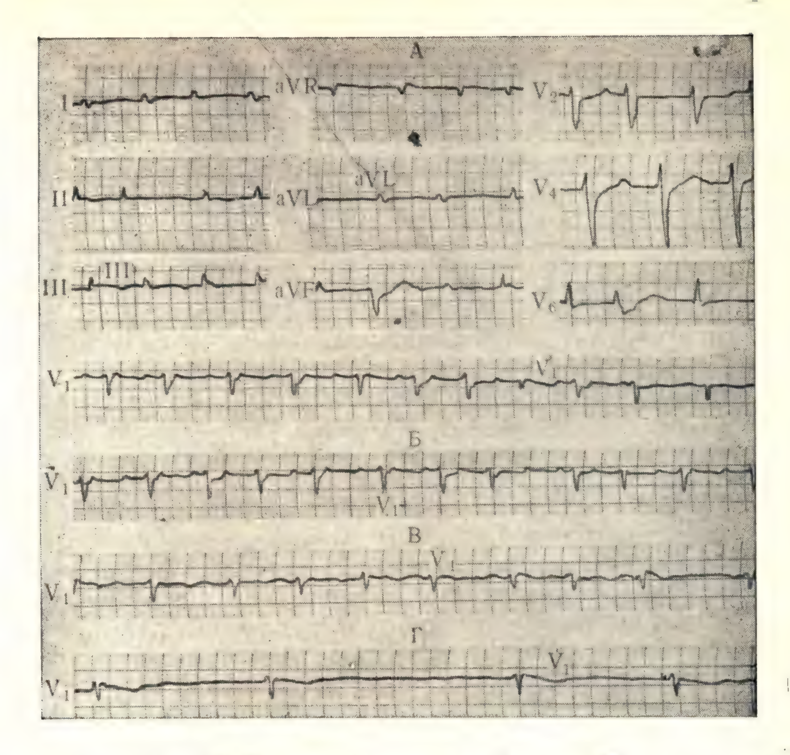


Рис. 30. Электрокардиограмма больного Н.

А — при поступлении в клинику; Б — после внутривенного вливания 250 мл 2% раствора лимоннокислого натрия; В — после внутривенного капельного вливания 1,2 мг коргликона; Г — после внутривенного лечения дигоксином — 1,5 мг в течение 46 часов.

фициентом предсердно-желудочковой проводимости импульсов, низкий вольтаж зубцов в стандартных и усиленных однополюсных отведениях от конечностей. Смещение влево переходной зоны в грудных отведениях. Единичные желудочковые экстрасистолы.

Внутривенное вливание 250 мл 2% раствора лиомоннокислого натрия эффекта не дало (рис. 30, Б). Послс внутривенного капельного введения 1,2 мг коргликона состояние больного заметно улучшилось: уменьшилась слабость и одышка, стал лежать на спине. На ЭКГ (рис. 30, В) появилась тахисистолическая форма мерцания предсердий. В последующие 48 часов больной получил внутривенно 1,5 мг дигоксина, после чего отмечены быстрое улучшение состояния, обильный диурез (без назначения мочегонных!). Отеки сошли, уменьшилась в размерах печень, урединлись сердечные сокращения, исчез дефицит пульса. На ЭКГ (рис. 30, Г): мерцание предсердий с числом желудочковых импульсов около 70 в минуту. Выписан 25/VIII 1964 г. без симптомов сердечной декомпенсации на поддерживающей дозе дигоксина 0,37 мг ($1^1/_2$ таблетки) внутрь.

Таким образом, тошнота и рвота у больного, длительное время получавшего без достаточного врачебного контроля лантозид, могли быть отнесены за счет дигиталисной интоксикации. В пользу такого диагноза свидетельствовала, казалось, зарегистрированная у больного аритмия — предсердная тахикардия с частичной атрио-вентрикулярной блокадой (см. главу V). По Delman и Stein (1964), любой вид предсердной тахисистолии с желудочковой аритмией весьма специфичен для интоксикации сердечными гликозидами. Однако отсутствие антиаритмического эффекта лимоннокислого натрия поставило под сомнение, а коргликоновая проба практически исключила возможность интоксикации лантозидом (как выяснилось позже, больной получал не лантозид, а адонизид!). Правильная диагностика причины диспепсических жалоб и аритмии решила успешный исход лечения.

У 2 из 32 больных с аритмиями неясного генеза результаты пробного лечения коргликоном указывали на повышенную чувствительность к сердечным гликозидам. Учащение экстрасистол у больного К. после введения 0,3 мг и появление бигеминии у больного С. после введения 0,45 мг коргликона заставили воздержаться от лечения сердечными гликозидами и назначить соли калия, преднизолон, а также большие дозы аскорбиновой кислоты и витамины группы В.

Проба с внутривенным введением хлористого кальция по Nalbandian оказалась менее специфичной, чем пробное лечение коргликоном: кратковременное усиление аритмии отмечено у ряда больных, не получавших прежде препаратов наперстянки.

5 ГЛАВА

ИНТОКСИКАЦИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ (ДИГИТАЛИСНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ)

1. СИМПТОМАТИКА

В 1785 г. Withering впервые описал клиническую картину острого отравления наперстянкой. «Назначение очень большой дозы наперстянки в один прием или дробно с небольшими интервалами вызывает тошноту, рвоту, понос, головокружение, расстройства зрения, восприятие предметов в желтом или зеленом цвете; увеличение секреции мочи при частом мочеиспускании; медленный пульс до 35 ударов в минуту, холодный пот, судороги; остановку сердца и смерть».

Немногое можно добавить к этим клиническим наблюдениям. Однако в последние годы клиническая картина отравления препаратами наперстянки заметно изменилась за счет преобладания кардиальных симптомов. По нашим данным, совпадающим с литературными, сердечные аритмии имели место в 92,4% случаев дигиталисной интоксикации, а в 65,7% случаев они были ее единственным симптомом.

Учащение кардиальных симптомов интоксикации связано главным образом с относительным увеличением числа далеко зашедших и осложненных заболеваний сердца, при которых наблюдается выраженное снижение толерантности к сердечным гликозидам.

Как видно из табл. 11, у всех 17 больных с недостаточностью кровообращения III степени однократно или повторно наблюдались симптомы дигиталисной интоксикации, несмотря на применение средних или даже умеренных доз сердечных гликозидов. Снижению толерантности к сердечным гликозидам способствует также гипоксия при хронических заболеваниях легких и коронарная недостаточность. У больных с ангиогенным кардиосклерозом и хроническим легочным сердцем при легкой и средней степенях недоста-

Таблица 11

Зависимость дигиталисной интоксикации от этиологии и степени сердечной декомпенсации

Степень декомпенсации	Этиология								
	пороки сердца			ангиогенный кардиосклероз			легочное сердце		
	всего больных	с интоксикацией	частота интоксикации в %	всего больных	с интоксикацией	частота интоксикации в %	всего больных	с интоксикацией	частота интоксикации в %
I—IIА	65	5	7,7	198	29	14,6	6	2	33,3
IIБ	94	25	26,6	34	11	32,3	37	16	43,2
III	8	8	100,0	5	5	100,0	4	4	100,0
Итого	167	38	22,8	237	45	19,2	47	22	46,9

точности кровообращения симптомы дигиталисной интоксикации встречались значительно чаще, чем при аналогичной степени декомпенсации у больных с приобретенными пороками сердца (подробно см. раздел «Факторы, способствующие развитию дигиталисной интоксикации»).

Любой кардиоактивный гликозид при увеличении дозы выше «полной терапевтической» неизбежно вызовет интоксикацию. Широта терапевтической дозы действия (от минимального терапевтического эффекта до появления первых признаков непереносимости) примерно одинакова для всех гликозидов. Для достижения оптимального терапевтического эффекта требуется введение около 60% токсической дозы любого из препаратов наперстянки (Batterman, de Graff, 1947; Gillman, Grosse-Brockhoff, 1963). В этом отношении чистые сердечные гликозиды не имеют преимуществ перед порошком из листьев наперстянки.

Хотя возможность интоксикации одинакова для всех сердечных гликозидов, на практике, однако, отдельные авторы наиболее токсичными считают разные препараты. Чаще всего вызывает интоксикацию тот препарат, который врач предпочитает применять для быстрой дигитализации (особенно при внутривенном введении) в наиболее тяжелых и острых случаях сердечной недостаточности, где зона терапевтического действия резко сужена для всех сердечных гликозидов.

Симптомы интоксикации сердечными гликозидами не связаны с применением определенного гликозида. Разные гликозиды могут обусловить появление одинаковых признаков отравления, и наоборот, повторная интоксикация одним и тем же гликозидом может по-разному проявиться у одного и того же больного (Church et al., 1962). Поэтому термин «интоксикация сердечными гликозидами» и «дигиталисная интоксикация» равнозначны.

В токсических дозах сердечные гликозиды могут вызвать ослабление сократительной функции миокарда, ухудшение его кровоснабжения и различные нарушения ритма сердца.

Ухудшение сократительной функции миокарда. Одним из малоизвестных симптомов интоксикации сердечными гликозидами, отражающим повреждающий эффект препарата на сократительные белки миокарда, является нарастание тяжести недостаточности кровообращения. Batterman и Gutner (1948), добиваясь максимального терапевтического эффекта при лечении оптимальными дозами гликозидов наперстянки, продолжали увеличивать дозу препарата. У 15 из 93 больных снова появились и прогрессировали симптомы недостаточности кровообращения, что было расценено авторами как проявление дигиталисной интоксикации. После прекращения лечения или уменьшения дозы кардиоактивного гликозида состояние кровообращения вновь улучшилось. По данным Capeller и сотрудников (1959), усиление степени сердечной декомпенсации было первым симптомом дигиталисной интоксикации у 11 из 148 больных, т. е. в 7,5% всех случаев интоксикации. У трех наблюдавшихся нами больных с недостаточностью кровообращения IIБ—III степени, рефрактерных к лечению сердечными гликозидами, отмечено значительное клиническое улучшение и уменьшение степени сердечной декомпенсации после отмены препаратов наперстянки.

Больная Н., 52 лет. Поступила 27/IV 1968 г. В течение многих лет страдает ревматическим пороком митрального клапана. Объективно: резко выражены симптомы сердечной недостаточности, тахисистолическая форма мерцания предсердий с большим дефицитом пульса, одышка, акроцианоз, застойные хрипы в легких, отеки на ногах, увеличенная и болезненная печень. После проведения терапии покоем, малосолевой диетой, сердечными гликозидами (строфантин 0,25 мг внутривенно с переходом на дигоксин внутрь по 0,5 мг в сутки) состояние больной заметно улучшилось. Значительно уменьшилась в размерах печень, исчезли периферические отеки и застойные явления в легких. С целью добиться бо-

лее полного терапевтического эффекта доза дигоксина была увеличена до 3—4 таблеток (0,75—1 мг) в сутки. После этого не наступило дальнейшего улучшения, а в течение ближайших дней стали вновь нарастать явления застойной недостаточности сердца. Несколько позже появились желудочковые экстрасистолы и дигоксин был отменен. Через 3 дня после отмены дигоксина отмечено значительное увеличение суточного диуреза (без дополнительного назначения диуретиков), уменьшение периферических отеков и печени почти до нормальных размеров. Выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на поддерживающей дозе дигоксина 0,37 мг ($1^1/_2$ таблетки) в сутки.

Ухудшение венечного кровотока. В эксперименте на животных большие дозы любого кардиоактивного гликозида неизменно вызывают уменьшение венечного кровотока. Коронаросуживающий эффект токсической дозы в равной мере присущ препаратам наперстянки и гликозидам типа строфантина (Н. Д. Стражеско, 1910; Е. А. Веселова, 1963; Dearing et al., 1943; Gracey, Brandofnbrener, 1963, и др.). Повторное введение больших доз сердечных гликозидов, как это впервые показал А. И. Левитский (1904), вызывает кровоизлияния, некроз, клеточную инфильтрацию и фиброз волокон миокарда. Преимущественная локализация этих изменений — субэндокардиальные слои миокарда (Büchner, 1937).

В клинике проявлением сосудосуживающего действия токсической дозы сердечного гликозида на венечные сосуды сердца является появление или значительное учащение приступов стенокардии, их бо́льшая продолжительность и сила. Появление или усиление ангинозных болей мы наблюдали у 5 из 105 больных с дигиталисной интоксикацией, т. е. в 4,8% случаев. Как правило, учащение ангинозных приступов сочеталось с сердечными аритмиями или другими симптомами дигиталисной интоксикации.

Нарушения ритма сердца. Сердечные аритмии — наиболее частый симптом дигиталисной интоксикации. К так называемым дигиталисным аритмиям относят нарушения формирования и проведения импульса возбуждения в синусовом узле (синусовые бради- и тахикардия, синусовая аритмия, паралич синусового узла или сино-аурикулярная блокада), предсердные аритмии (предсердная тахикардия с атрио-вентрикулярной блокадой или без нее, предсердные экстрасистолы, миграция предсердного водителя ритма, мерцание и трепетание предсердий), узловые аритмии (узловая тахикардия с атрио-вентрикулярной диссоциацией или без нее, узловой ритм, узловые экстрасисто-

Таблица 12

Частота дигиталисных аритмий (в процентах)

Тип нарушения ритма[1]	Fisch и Knoebel (сводные данные о 661 больном; 1970 г.)	Chung (сводные данные о 726 больных; 1969 г.)	Schölmerich и др. (143 больных; 1964 г.)	З. И. Янушкевичус (80 больных; 1970 г.)	Наши данные (105 больных)
Нарушения формирования синусового импульса и его проведение к предсердиям	13,0	11,5	4,2	10,8	3,8
Синусовая брадикардия	4,1	3,4	4,2	3,6	2,9
синусовая аритмия	2,0	0,7	—	1,2	—
синусовая тахикардия	4,4	5,1	—	4,8	—
Сино-аурикулярная блокада	1,0	0,5	—	1,2	0,9
Паралич синусового узла	1,5	1,8	—	—	—
Предсердные аритмии	26,6	36,1	16,8	2,4	9,5
Предсердная тахикардия	—	14,1	—	—	—
в том числе с атрио-вентрикулярной блокадой	8,9	6,7	1,2	1,2	—
Мерцание предсердий	12,1	10,0	—	1,2	2,9
Трепетание предсердий	1,5	1,8	—	—	0,9
Предсердные эстрасистолы	4,1	7,6	12,6	—	4,8
Мигрирующий ритм	—	2,6	—	—	1,9
Узловые аритмии	16,7	46,7	—	4,8	2,8
Узловая тахикардия	4,8	18,5	—	—	—
Узловой ритм	1,5	9,5	—	2,4	0,9
Узловые экстрасистолы	0,6	1,2	—	—	—
Диссоциация с интерференцией	9,8	17,5	—	2,4	1,9

[1] У большинства больных одновременно имелось несколько видов сердечных аритмий.

Продолжение

Тип нарушения ритма	Fisch и Knoebel (сводные данные о 661 больном; 1970 г.)	Chung (сводные данные о 726 больных; 1969 г.)	Schölmerich и др. (143 больных; 1964 г.)	З. И. Янушкевичус (80 больных; 1970 г.)	Наши данные (105 больных)
Желудочковые аритмии	71,0	67,3	63,0	70,4	86,5
Желудочковые экстрасистолы	63,2	53,9	60,9	38,0	84,6
в том числе бигеминия	22,7	25,4	26,6	27,6	51,6
Политопные экстрасистолы	18,3	18,0	—	—	3,8
Желудочковая тахикардия	7,8	11,9	2,1	1,2	1,9
Мерцание желудочков	—	1,4	—	3,6	—
Атрио-вентрикулярная блокада	29,5	42,1	37,1	9,6	18,1
1-й степени	13,2	14,1	25,2	7,2	13,3
2-й »	8,8	16,8	9,1	1,2	4,8
3-й » (полная блокада)	5,7	11,2	2,8	1,2	—
Степень не определена	1,8	—	—	—	—

лы), желудочковые аритмии (желудочковая пароксизмальная тахикардия, мерцание желудочков, остановка желудочков, желудочковые экстрасистолы), а также различные степени атрио-вентрикулярной блокады и различные комбинации этих аритмий (табл. 12).

Самым частым видом дигиталисных аритмий являются желудочковые экстрасистолы, нередко в форме бигеминии. Появление или учащение желудочковых экстрасистол в процессе лечения сердечными гликозидами обычно служит признаком избыточной дозировки либо повышенной чувствительности к токсическому действию препарата. Желудочковая бигеминия и в еще большей степени групповые или политопные желудочковые экстрасистолы в большинстве случаев указывают на выраженную интоксикацию препаратами наперстянки. Особый вид желудочковой бигеминии, при которой экстрасистолические комплексы QRS имеют различную конфигурацию, но отделены от доминантного желудочкового комплекса абсолютно равными ин-

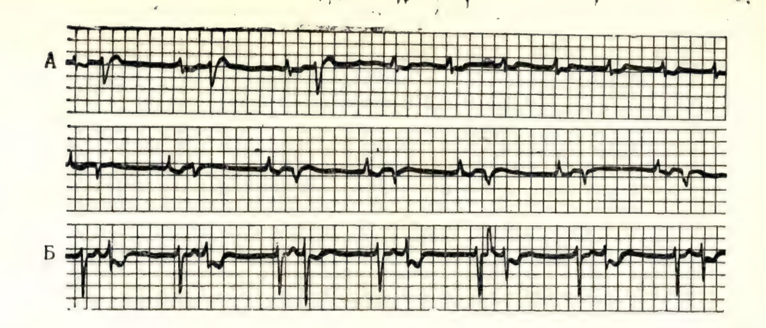


Рис. 31. Желудочковая бигеминия у больного с дигиталисной интоксикацией.

Экстрасистолы различной конфигурации, но отделены от предшествующего желудочкового комплекса равными интервалами (Б). Сочетание мерцания предсердий с узловой тахикардией подтверждает диагноз дигиталисной интоксикации (А) (наблюдение Fisch и Knoebel, 1970).

тервалами, до сих пор наблюдался лишь при отравлении сердечными гликозидами (рис. 31).

Особо опасны групповые и политопные желудочковые экстрасистолы в связи с угрозой их перехода в трепетание и мерцание желудочков. Их обнаружение служит сигналом не только для немедленной отмены препаратов наперстянки, но и для проведения неотложной антиаритмической терапии.

В последние годы, несмотря на раннюю диагностику и лечение дигиталисной интоксикации, сравнительно часто наблюдается желудочковая пароксизмальная тахикардия. Иногда она бывает первым симптомом интоксикации сердечными гликозидами. В зависимости от принятой дозы сердечного гликозида, тяжести поражения сердечной мышцы и эффективности лечения желудочковая пароксизмальная тахикардия может быть кратковременной или продолжительной. В последнем случае всегда имеется угроза развития мерцания желудочков и внезапной смерти. Смертность среди больных с желудочковой пароксизмальной тахикардией при интоксикации сердечными гликозидами очень высокая (от 68 до 100%, по данным Dreifus et al., 1963; Chung, 1963).

Однако появление желудочковой тахикардии у больных, получающих терапевтические дозы сердечных гликозидов, не всегда связано с дигиталисной интоксикацией. Она может быть обусловлена тяжестью основного заболевания сердца, например при обширных трансмуральных

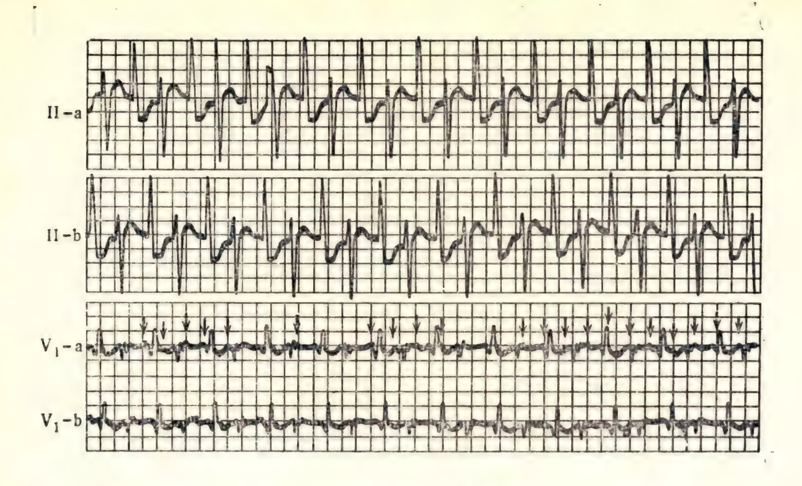


Рис. 32. Электрокардиограмма больной с дигиталисной интоксикацией (II отведение — верхние 2 ряда, отведение V_1 — нижние). Желудочковая тахикардия (150 сокращений в минуту) с двумя гетеротопными очагами возбуждения сочетается с предсердной тахикардией (200 сокращений в минуту). Полная атрио-вентрикулярная диссоциация. Стрелки указывают на предсердные комплексы (наблюдение Chung, 1969).

инфарктах миокарда. При обнаружении электрокардиографических признаков частичной блокады проведения импульсов из гетеротопного очага, так называемой блокады выхода, или появлении желудочковой тахикардии из двух гетеротопных очагов возбуждения ее зависимость от дигиталисной интоксикации становится более вероятной (рис. 32).

До недавнего времени считалось, что мерцание желудочков, обусловленное дигиталисной интоксикацией и электрокардиографически подтвержденное, встречается редко. Однако возможность использования специальной аппаратуры (мониторов) для проведения постоянного наблюдения за ЭКГ свидетельствует о том, что преходящее кратковременное мерцание желудочков — не такая уж редкость. По данным von Capeller и др. (1959), из 11 больных с дигиталисной интоксикацией, у которых с помощью мониторов были обнаружены короткие периоды мерцания желудочков, выжил лишь один. К счастью, мерцание желудочков очень редко бывает первым проявлением интоксикации сердечными гликозидами; обычно этому предшествуют менее опасные для жизни нарушения сердечного ритма. По данным литературы (Enselberg et al., 1951; Burell, Co-

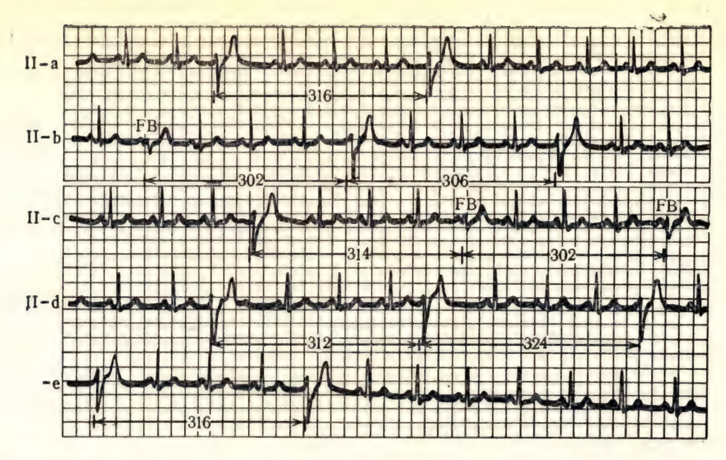


Рис. 33. Электрокардиограмма больного с синусовым ритмом и желудочковой парасистолией (II отведение. Нижние ряды — непосредственное продолжение верхнего). Самый короткий интерэктопический интервал колеблется в пределах 3,02—3,24 секунды. Видны «сливные» желудочковые комплексы (FB).

ggins, 1953), из 15 больных, умерших от интоксикации сердечными гликозидами, у 10 мерцанию желудочков предшествовала желудочковая тахикардия, политопные желудочковые экстрасистолы — у 2 и предсердная тахикардия с блокадой —у 2 больных; только у одного больного мерцание желудочков появилось без предвестников.

Практически важна дифференциальная диагностика желудочковых экстрасистол с парасистолией и перемежающейся блокадой одной из ножек пучка Гиса. В отличие от желудочковых экстрасистол эти аритмии очень редко обусловлены дигиталисной интоксикацией.

При парасистолии проявляют активность независимо друг от друга два (редко больше) водителя ритма. Парасистолический очаг, располагающийся обычно в одном из желудочков, «огражден» от активности основного водителя ритма так называемой защитной блокадой (полной блокадой входа). Диагноз парасистолии возможен при обнаружении триады ЭКГ признаков независимости эктопического ритма от основного (рис. 33).

1. Меняющийся «интервал сцепления». Для обычных экстрасистол характерен постоянный интервал между ними и комплексами основного ритма. Парасистолии свойственна выраженная изменчивость этого расстояния (обычно более 0,06 секунды). Парасистолические комплексы могут быть обнаружены в очень ранних или поздних стадиях основного цикла сердечных сокращений.

2. Постоянство парасистолического цикла — кратчайшего расстояния между парасистолическими комплексами — также служит указанием на регулярность и независимость эктопической импульсации от основного водителя ритма. Длинные интерэктопические интервалы всегда являются кратным парасистолического цикла; их появление обусловлено частичной «блокадой выхода» из эктопического очага. При меняющейся степени «блокады выхода» (феномен Венкебаха) косвенное определение парасистолического цикла по длинным интерэктопическим интервалам весьма неточно.

3. Появление на ЭКГ так называемых комбинированных или суммационных комплексов. При более или менее одновременном приходе двух волн возбуждения из разных пейсмекеров к желудочкам каждый из импульсов может активировать только часть миокарда. Это приводит к появлению промежуточных или смешанных желудочковых комплексов, представляющих собой как бы «сплав» из двух комплексов с различной конфигурацией.

При перемежающейся блокаде ножки пучка Гиса или альтернации синдрома WPW с основным ритмом желудочковые комплексы очень похожи на экстрасистолические (рис. 34).

В отличие от желудочковых экстрасистол аберрантные *QRS*-комплексы появляются при частом основном ритме и отделены от непосредственно предшествовавшего желудочкового комплекса разными интервалами, не сопровождаются компенсаторной паузой и обычно имеют конфигурацию, характерную для блокады правой ножки пучка Гиса.

Практически сердечные гликозиды могут вызвать любой из известных видов нарушения сердечного ритма и в любой комбинации. Для дигиталисной интоксикации характерно одновременное или последовательное обнаружение двух или нескольких видов сердечных аритмий, сочетание эктопических ритмов с нарушениями проводимости. Однако вряд ли можно говорить о патогномоничных для дигиталисной интоксикации аритмиях сердца, поскольку аналогичные нарушения ритма могут быть обнаружены (хотя и реже) у больных, не лечившихся сердечными гликозидами.

В то же время многие авторы склонны рассматривать некоторые виды аритмий в качестве специфического проявления дигиталисной интоксикации. Это в первую очередь относится к предсердной тахикардии с частичной атриовентрикулярной блокадой и непароксизмальной узловой тахикардией.

Предсердная тахикардия с частичной атрио-вентрикулярной блокадой (ПТ с блокадой) в отличие от трепетания предсердий, которое она очень напоминает, имеет изоэлектричные интервалы $R—R$ и положительные волны P не только в V_1, но и во II и III отведениях. Кроме того, число

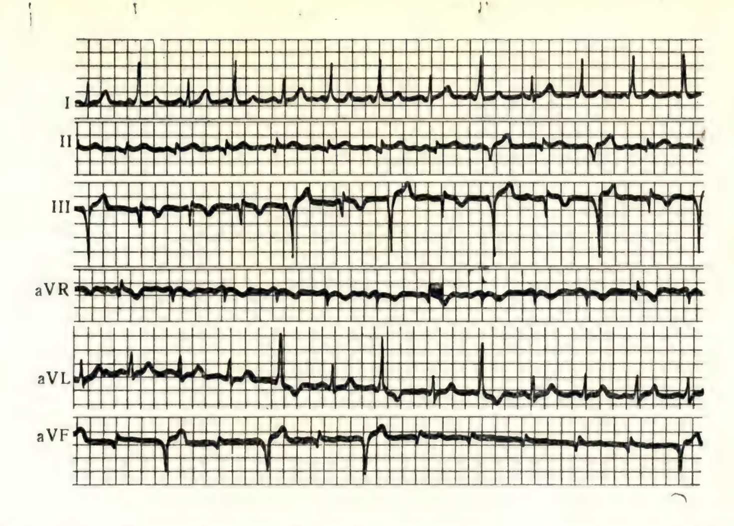


Рис. 34. Синусовый ритм с перемежающимся синдромом WPW, симулирующим желудочковую бигеминию.

предсердных волн не превышает 150—200 в минуту (при трепетании предсердий всегда выше 200 в минуту), а расстояния между ними неодинаковы (см. рис. 35).

Lown и Levine (1957) показали, что в большинстве случаев (78%) ПТ с блокадой обусловлена дигиталисной интоксикацией. Авторы подчеркивают важность дифференциальной диагностики с трепетанием предсердий, аритмией, редко встречающейся при интоксикации сердечными гликозидами.

С другой стороны, Rosner (1964) показал, что ни одно из указанных различий не является решающим в дифференциальной диагностике между ПТ с блокадой и трепетанием предсердий с меняющимся коэффициентом проведения предсердных импульсов к желудочкам. Без специального лечения и за короткий срок может измениться число предсердных импульсов, волны трепетания могут смениться предсердными зубцами *P*, разделенными изоэлектрическими интервалами, и, наоборот, предсердные зубцы могут превратиться в волны трепетания с ундулирующей основной линией. Так, например, у больного К., 57 лет, поступившего в стационар по поводу атеросклеротического кардиосклероза и не лечившегося ранее сердечными гликозидами, на ЭКГ зарегистрировано трепетание предсердий с меня-

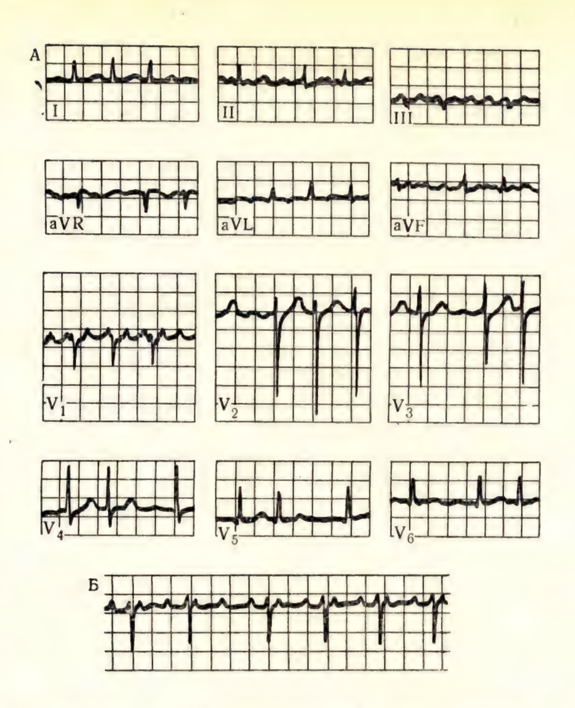


Рис. 35. Трудности дифференциальной диагностики трепетания предсердий и предсердной тахикардии с частичной атрио-вентрикулярной блокадой.

А — ЭКГ больного, не получавшего в течение 3 месяцев препаратов наперстянки: волны трепетания во II, III, aVF и V_1 отведениях, предсердных сокращений 300, желудочковых — около 110 в минуту; Б — ЭКГ на следующий день (отведение V_1), лечение покоем и седативными препаратами; видны предсердные зубцы P с изоэлектрическими интервалами. Предсердных сокращений 214, желудочковых — 85 в минуту.

ющимся коэффициентом проведения предсердных волн к желудочкам: предсердных сокращений 300, желудочковых — около 110 в минуту; волны трепетания во II, III, AVF и V_1 отведениях (рис. 35, А). На следующий день (получал лишь седативные) на ЭКГ отчетливо видны предсердные зубцы *P*, разделенные изоэлектрическими интервалами; число предсердных сокращений урежилось до 214, желудочковых — до 85 в минуту (рис. 35, Б).

Столь характерная для трепетания предсердий ундуляция основной линии ЭКГ, обнаруженная в пищеводном отведении, сменяется изоэлектрическими интервалами $R—R$ при смещении пищеводного электрода всего на 4 см (рис. 36).

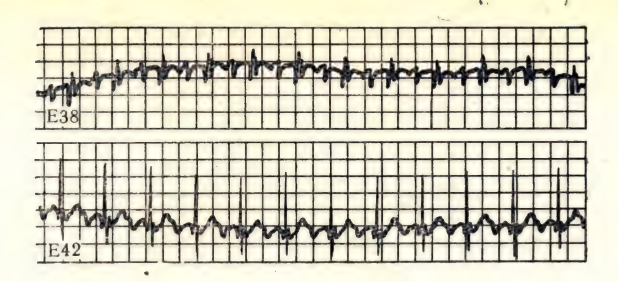


Рис. 36. Изменения характера основной линии ЭКГ в зависимости от положения пищеводного электрода (по Rosner, 1964).

Е 38 — ЭКГ при положении пищеводного электрода на расстоянии 38 см от полости рта; видны двухфазные предсердные зубцы *P* с изоэлектрическими интервалами; Е 42 — пищеводный электрод помещен на 42 см от полости рта; ундуляция основной линии ЭКГ — волны трепетания.

Значение ПТ с блокадой как электрокардиографического симптома дигиталисной интоксикации снижается еще и тем обстоятельством, что этот вид аритмии встречается у декомпенсированных больных, не получавших препаратов наперстянки. Более того, в ряде случаев лечение сердечными гликозидами приводит к ликвидации ПТ с блокадой (см. рис. 30).

Непароксизмальная узловая тахикардия (НУТ) отличается от пароксизмального варианта отсутствием внезапного начала и прекращения тахикардии, а также умеренным учащением числа сердечных сокращений (от 70 до 130 ударов в минуту). Она представляет собой один из видов предсердно-желудочковой диссоциации, обусловленной повышением автоматизма атрио-вентрикулярного узла. НУТ может сосуществовать с синусовым ритмом, предсердной тахикардией, трепетанием или мерцанием предсердий.

При отсутствии блокады выхода диагноз НУТ нетруден, поскольку расстояния между желудочковыми комплексами ЭКГ абсолютно равны. Диагноз значительно затруднен при появлении блокады выхода 4:3, 5:4 и т. д., особенно при меняющейся степени блокирования (венкебаховский вариант). В этом случае на первый взгляд имеет место мерцание предсерий с абсолютной аритмией желудочков, и только тщательное изучение интервалов *R—R* позволяет выявить истинную природу аритмии (рис. 37).

В большинстве случаев НУТ встречается при дигиталисной интоксикации (Fisch, Knoebel, 1970), однако ее находят также у больных с заднедиафрагмальными инфаркта-

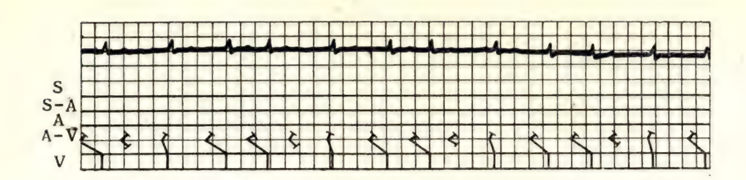


Рис. 37. Непароксизмальная узловая тахикардия на фоне мерцания предсердий. Измерение интервалов RR выявляет определенную закономерность: за наибольшим интервалом следует средний и малый; затем снова наибольший и т. д.

ми миокарда и при операциях на открытом сердце; несколько реже — при миокардитах и применении некоторых анестетиков.

Таким образом, зависимость аритмии от интоксикации сердечными гликозидами нельзя установить только на основании каких-либо «специфичных» или «патогномоничных» электрокардиографических признаков. Распознавание дигиталисных аритмий возможно лишь при одновременном тщательном анализе анамнестических, клинических и лабораторных данных. Подспорьем в дифференциальной диагностике аритмий может служить описанная нами проба с лимоннокислым натрием (М. Е. Слуцкий, 1964). Антиаритмический эффект 2% раствора лимоннокислого натрия при его внутривенном введении обнаруживается лишь при интоксикации сердечными гликозидами (см. главу IV).

Желудочно-кишечные симптомы интоксикации. Довольно часто наиболее ранними проявлениями дигиталисной интоксикации являются потеря аппетита, тошнота и рвота. Анорексия обычно за день—два предшествует появлению тошноты и рвоты. Многие больные жалуются на ощущение «наката тошнотворной волны» и обильное слюноотделение, предшествующее рвоте. Однако рвота может развиться внезапно, без предвестников. Очень редко первым проявлением дигиталисной интоксикации является понос. Описано 11 случаев геморрагического некроза кишечника (Gazes et al., 1961), до сих пор это наблюдение является уникальным. Диспепсические расстройства часто сопровождаются дискомфортом и болями в животе.

Прежде было широко распространено мнение о полной зависимости диспепсических жалоб от раздражающего влияния галеновых препаратов наперстянки на слизистую

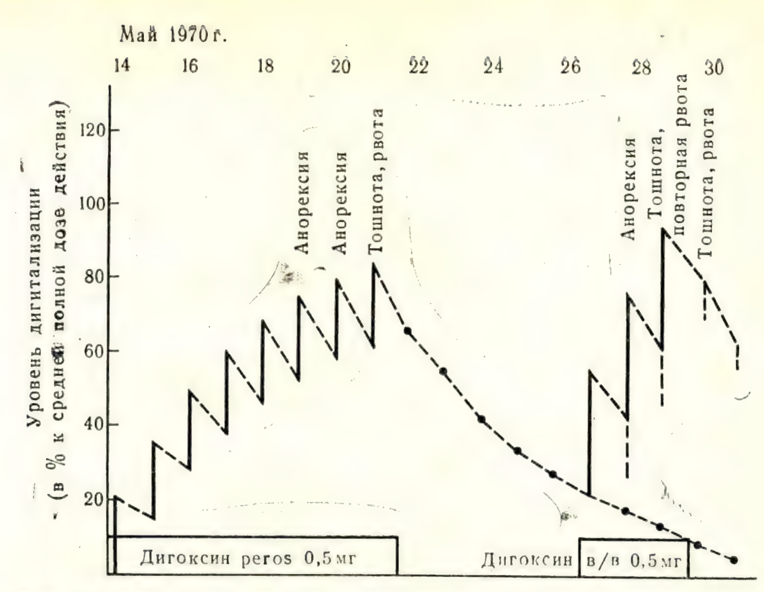


Рис. 38. Появление желудочно-кишечных симптомов дигиталисной интоксикации у больной Б., независимо от способа введения дигоксина.

оболочку желудочно-кишечного тракта. Действительно, балластным веществам (главным образом сапонинам), содержащимся в значительном количестве в порошке наперстянки и ее галеновых препаратах, присущ местнораздражающий эффект. Однако диспепсические расстройства появляются чаще всего после приема внутрь больших доз этих препаратов в период начальной дигитализации. При лечении поддерживающими дозами порошка или настоя из листьев наперстянки тошнота и рвота наблюдаются ненамного чаще, чем при назначении внутрь эквивалентных доз химически чистых сердечных гликозидов (Gold et al., 1942).

В настоящее время большинство авторов связывают появление диспепсических симптомов дигиталисной интоксикации с прямым или рефлекторным возбуждением рвотного центра сердечными гликозидами. В пользу «центрального» происхождения диспепсических симптомов интоксикации свидетельствует их появление после внутривенного введения сердечных гликозидов.

Приводим наше наблюдение (рис. 38).

Больная Б., 62 лет. Поступила 14/V 1970 г. по поводу атеросклеротического кардиосклероза в стадии недостаточности кровообращения IIБ степени. До госпитализации сердечные гликозиды не принимала, лечилась кордиамином и валокордином.

Объективное состояние средней тяжести. Ортопноэ, тахипноэ, умеренный акроцианоз, периферические отеки, застойные хрипы в легких; печень на 4 см выступает из-под реберной дуги, чувствительна при пальпации. Сердце увеличено влево, тоны приглушены, акцент II тона и систолический шум над аортой. Пульс 105 в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление 135/80 мм рт. ст. На ЭКГ от 15/V: синусовая тахикардия, гипертрофия левого желудочка с недостаточностью кровоснабжения. Анализ крови и мочи без особенностей.

Назначена диета с ограничением соли и дигоксин внутрь по 0,25 мг 2 раза в сутки. На 6-й день лечения уменьшились одышка и сердцебиение, сократилась до нормальных размеров печень, исчезли периферические отеки, в легких прослушивалось значительно меньше хрипов. Однако резко ухудшился аппетит, вплоть до полной анорексии. На 8-й день появилась мучительная тошнота, повторная рвота. После отмены дигоксина тошнота и рвота быстро прекратились, восстановился нормальный аппетит, но вновь наросли симптомы застойной недостаточности сердца. Возобновлено лечение сердечными гликозидами, на этот раз парентерально. На 3-и сутки внутривенного лечения дигоксином по 0,5 мг (1 ампула) в день возобновились диспепсические явления (анорексия, тошнота, неукротимая рвота), послужившие причиной отмены лечения.

После исчезновения диспепсических симптомов возобновлено лечение дигоксином в меньших суточных дозах (внутрь 0,25 мг в сутки) с хорошим терапевтическим эффектом. Выписана 8/VII 1970 г. в удовлетворительном состоянии.

Появление диспепсических жалоб у больной Б. после перорального приема дигоксина нельзя связать с его местнораздражающим действием на слизистую оболочку желудка. В этом случае тошнота и рвота более закономерны в первые сутки приема дигоксина, когда наличие «застойного» гастрита было более возможным, чем при улучшении компенсации кровообращения. Появление диспепсических жалоб после внутривенного введения дигоксина доказывает их «центральное» происхождение. Об этом же свидетельствует наличие закономерной зависимости диспепсических симптомов от уровня дигитализации независимо от способа введения дигоксина (см. рис. 38). При уровне дигитализации 70—80% средней дозы действия наступала анорексия, более 80% — тошнота и рвота.

Экспериментальные данные также подтверждают связь тошноты и рвоты с непосредственным возбуждением рвотного центра сердечными гликозидами. Появление рвотных движений после парентерального введения гликозидов на-

перстянки у экспериментального животного наблюдается даже после полного удаления желудочно-кишечного тракта.

Очень редко тошнота и рвота могут быть следствием идиосинкразии больного к определенному препарату наперстянки.

Частота диспепсических симптомов дигиталисной интоксикации, по данным различных авторов, широко варьирует (от 11 до 40% всех случаев интоксикации). Из 105 наблюдавшихся нами больных с дигиталисной интоксикацией диспепсические нарушения отмечались у 28 (26,7%). Диспепсические расстройства в качестве единственного симптома дигиталисной интоксикации встречаются еще реже (по нашим данным, в 3,8% всех случаев интоксикации).

Значительные различия в частоте желудочно-кишечных симптомов дигиталисной интоксикации объясняются трудностью дифференциальной оценки тошноты и рвоты, которые могут быть проявлением «застойного» гастрита у декомпенсированных больных. При появлении рвоты сразу же после приема внутрь небольшой дозы сердечного гликозида с бо́льшим основанием можно думать о его местнораздражающем действии. У большинства таких больных замена способа введения препарата на парентеральный или ректальный позволяет добиться терапевтического успеха. После уменьшения или исчезновения симптомов правожелудочковой недостаточности (в том числе «застойного» гастрита) продолжение лечения препаратами наперстянки per os не вызывает тошноты и рвоты. Возобновление диспепсических расстройств после определенного периода клинического улучшения (появление рвоты через 1—3 часа после приема внутрь гликозида наперстянки) может служить указанием на дигиталисную интоксикацию. Этот диагноз становится более определенным при сочетании диспепсических расстройств с другими симптомами отравления наперстянкой, например сердечными аритмиями.

Глазные симптомы дигиталисной интоксикации. Сердечные гликозиды могут вызвать различные расстройства зрения. Специфичным для дигиталисной интоксикации симптомом являются цветовые галлюцинации: все предметы кажутся окрашенными в желтый или зеленый цвет. Этот симптом встречается редко, обычно при интоксикации лишь очень большими дозами сердечных гликозидов.

Еще реже наблюдаются другие нарушения зрения: мелькание «мушек» перед глазами, временное или постоянное снижение остроты зрения, скотомы, восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде (микро- или макропсия). Многие из этих симптомов выявляются врачом лишь при специальном опросе больного (Chung, 1969). Мы таких симптомов не наблюдали.

Неврологические симптомы дигиталисной интоксикации. Интоксикация сердечными гликозидами может проявиться симптомами поражения центральной нервной системы: слабость, быстрая утомляемость, бессонница, головные боли и головокружения, депрессия, спутанность сознания, афазия, делирий и т. д. Особенно часто наблюдаются психозы, известные в литературе как «дигиталисный делирий» у стариков и у декомпенсированных больных с аортальными пороками (Church, Mariott, 1959). Реже встречаются симптомы дигиталисной интоксикации, связанные с поражением периферической нервной системы: неврит тройничного и поясничного нерва, межреберные невралгии, радикулит грудного и поясничного отделов позвоночника, парестезии верхних конечностей (Batterman, Gutner, 1948).

Неврологические нарушения менее специфичны для дигиталисной интоксикации, чем сердечные аритмии или желудочно-кишечные симптомы, их дифференциальная оценка у пожилых больных с выраженным церебральным склерозом чрезвычайно трудна.

Редкие симптомы дигиталисной интоксикации. Аллергические реакции на введение сердечных гликозидов встречаются исключительно редко. Среди 105 больных с дигиталисной интоксикацией мы наблюдали появление крапивницы после трехдневного приема внутрь нериофоллина лишь у одной больной. После замены нериофоллина лантозидом аллергические симптомы быстро исчезли. При попытке снова перейти на лечение нериофоллином уже после первого приема препарата вновь появились уртикарные высыпания.

Young и сотрудники (1966) сообщили о развитии тромбопенической пурпуры с носовыми кровотечениями и кровавым стулом у декомпенсированной больной 55 лет на фоне лечения дигитоксином. Все симптомы быстро исчезли после замены дигитоксина дигоксином.

Описаны случаи появления гинекомастии вследствие эстрогеноподобного действия сердечных гликозидов, име-

ющих стероидную химическую структуру (Dall, 1965). Несмотря на продолжение дигиталисной терапии, других симптомов токсического действия дигиталиса у этих больных не было обнаружено.

В литературе известны указания на повышение коагулирующих свойств крови больных, получающих сердечные гликозиды (Cathcart, Blood, 1950). Вопрос этот является спорным. Исследования сотрудников нашей клиники М. С. Хархарова и Р. И. Авериной показали, что хотя под влиянием сердечных гликозидов и происходит увеличение протромбинового индекса до нормы, оно связано с улучшением протромбинообразовательной функции печени, сниженной в период застойной декомпенсации сердца, наклонность к тромбообразованию при этом не увеличивается, а даже уменьшается.

2. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ДИГИТАЛИСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В последние десятилетия дигиталисная интоксикация вследствие истинной передозировки препарата встречается исключительно редко. Из 105 наблюдавшихся нами больных с интоксикацией сердечными гликозидами лишь у одного имелось значительное превышение средней терапевтической дозы препарата. В подавляющем большинстве случаев появление симптомов дигиталисной интоксикации обусловлено снижением толерантности к препаратам наперстянки (табл. 13).

Таблица 13

Причины интоксикации сердечными гликозидами

Причина	*Количество больных*	*Частота в %*
Значительное превышение средней терапевтической дозы	1	0,9
Миокардиты	8	7,6
Плевральные выпоты	6	5,8
Инфаркты легких	5	4,8
Дефибрилляция предсердий	2	1,9
Диуретическая терапия	20	19,0
Профузный понос	1	0,9
Почечная недостаточность	2	1,9
Функциональная недостаточность печени (вторичный гиперальдостеронизм)	8	7,6

При здоровом сердце симптомы отравления наперстянкой наблюдаются редко даже после приема значительных количеств препарата. Если они все же появляются, то их продолжительность и выраженность небольшие. Так, например Bickel и сотрудники (1951) наблюдали женщину 36 лет, принявшую с целью самоубийства 50 мг дигитоксина (Digitaline Nativelle). Такая доза препарата была бы достаточна для полной дигитализации 25 декомпенсированных больных (!). Однако у этой женщины, кроме диспепсических и глазных симптомов интоксикации сердечными гликозидами, отмечены лишь транзиторная атрио-вентрикулярная блокада I степени (PQ=0,27 секунды) и короткие пароксизмы трепетания и мерцания предсердий. Изменений в желудочковом комплексе ЭКГ зарегистрировано не было.

Основной причиной снижения порога чувствительности к препаратам наперстянки является выраженное повреждение миокарда болезненным процессом (воспаление, некроз, склероз). С увеличением степени сердечного поражения прогрессивно уменьшается пограничная зона между терапевтическим и токсическим действием кардиоактивных гликозидов. У большинства этих больных трудно добиться благоприятного лечебного эффекта, поскольку даже небольшие дозы гликозидов наперстянки могут вызвать появление симптомов отравления. В терминальных стадиях сердечной декомпенсации могут появиться опасные для жизни симптомы дигиталисной интоксикации еще до появления сколько-нибудь заметного кардиотонического действия препарата. Успешная терапия сердечными гликозидами в подобных случаях невозможна, так как все «резервы» миокарда исчерпаны и нет точки приложения для терапевтического действия препарата, тогда как для проявления токсического эффекта субстрата более чем достаточно. «Наиболее чувствительными к наперстянке являются те больные, которые больше всего в ней нуждаются» — справедливо замечает McMichel.

К сожалению, в последние десятилетия число таких больных с далеко зашедшими стадиями поражения сердечной мышцы резко увеличилось. Как это ни парадоксально, это увеличение связано с успехами современной медицины. Действительно, прогресс в развитии кардиальной хирургии, появление новых мощных мочегонных средств, применение глюкокортикоидов, антибиотиков и антикоагулянтов значительно удлиняют срок жизни деком-

пенсированных больных, позволяя им «доживать» до такого периода, когда большинство волокон миокарда превращается в рубцовую соединительную ткань. Тем не менее диагностика таких необратимых диффузных поражений сердечной мышцы правомерна лишь после того, как будут исключены все другие факторы, ведущие к снижению толерантности и реактивности миокарда к сердечным гликозидам.

В соответствии с причинами снижения порога чувствительности миокарда к сердечным гликозидам больные могут быть разделены на несколько групп.

А. **Общий дефицит калия.** На снижение концентрации внеклеточного калия — гипокалиемию — в качестве причины повышения чувствительности к токсическому эффекту сердечных гликозидов указывают многочисленные экспериментальные исследования. В клиническом эксперименте над больными, подвергнутыми гемодиализу, исследователи из Бостона во главе с Lown, Levine и Enselberg убедительно продемонстрировали уменьшение толерантности к терапевтическим дозам сердечных гликозидов при гипокалиемии. У дигитализированных больных после гемодиализа наблюдалось появление сердечных аритмий и других признаков интоксикации наперстянкой (Lown, Levine, 1954).

Недостаточность кровообращения сама может быть причиной калиевого дефицита (Clarke, Mosher, 1952; Iseri et al., 1954). Частично, по крайней мере у тяжелобольных с выраженным снижением аппетита, этот дефицит зависит и от недостаточного поступления в организм калия с пищей (Gopolan et al., 1953). Отрицательный баланс калия может иметь место у ряда больных в связи с чрезмерной потерей его при обильной рвоте или поносах (Mudge, Vislocky, 1949; Schwartz, Relman, 1953; Tarail, Elkinton, 1949).

Чаще, однако, гипокалиемия связана с проведением современной терапии недостаточности кровообращения, главным образом с назначением мощных диуретиков.

Диуретическая терапия. Клиницисты неоднократно имели возможность убедиться в снижении толерантности к сердечным гликозидам после обильного диуреза. Через 24—48 часов после введения мочегонного у ряда больных, длительное время получавших поддерживающие терапевтические дозы препаратов наперстянки без каких-либо признаков передозировки, обнаруживался так

называемый постдиуретический синдром: анорексия, тошнота, рвота, головная боль, резчайшая мышечная гипотония и различного рода сердечные аритмии. Эти симптомы, характерные для дигиталисной интоксикации, прежде объясняли «феноменом редигитализации» — поступлением в сосудистое русло отечной жидкости из тканей, депонировавших определенное количество активного сердечного гликозида. Концентрация гликозидов в экстраваскулярной жидкости больных, получавших препараты наперстянки, по данным Schnitker и Levine (1937), довольно высокая: в 1 л отечной жидкости дигитализированного больного содержится количество кардиоактивного вещества, эквивалентное 0,1 г порошка из листьев наперстянки.

Привлечению «феномена редигитализации» для объяснения симптомов, характерных для интоксикации наперстянкой, противоречили, однако, клинические наблюдения. Действительно, если причина постдиуретического синдрома заключается в мобилизации вещества из тканей, то симптомы интоксикации должны развиться на высоте «ртутного диуреза», а не через 1—2 суток после введения диуретика. Кроме того, постдиуретический синдром имел место у больных, лечившихся строфантином, конваллотоксином, коргликоном и другими гликозидами с коротким периодом действия.

В последующем исследования, проведенные с более совершенной микротехникой, окончательно опровергли теорию «редигитализации». Согласно данным St. George (1953), отечная жидкость больных, длительное время получавших терапевтические дозы дигитоксина, была свободна или содержала лишь незначительное количество препарата (максимум 20 мкг дигитоксина на 1 л отечной жидкости).

В настоящее время большинство исследователей причиной постдиуретического синдрома считают гипокалиемию, повышающую чувствительность миокарда к токсическому эффекту сердечных гликозидов (Lown, Levine, 1954; Craig, Lown, 1958; Müller, 1963, и др.). Например, уменьшение порога чувствительности к токсическому действию ацетилстрофантидина, по данным Lown и Levine (1954), отмечалось у тех больных, у которых применение ртутных мочегонных сопровождалось значительным калийурезом и развитием гипокалиемии. Одновременное назначение солей калия предупреждало развитие постдиуретического синдрома, что свидетельствует, по мнению авторов, в пользу

«заместительного» механизма антиаритмического эффекта калия.

А К Т Г, глюкокортикоиды, глюкоза с инсулином. Кроме обильного диуреза, к дефициту калия во всем организме могут привести и некоторые другие лечебные мероприятия. Значительный калийурез имеет место при метаболическом алкалозе, обусловленном введением в организм больших доз АКТГ и глюкокортикоидных гормонов (Greenman, Danowski, Weigand, 1955). К выраженной гипокалиемии приводит введение больших количеств глюкозы и инсулина, поскольку при отложении гликогена в клеточные депо экстрагируется из плазмы значительное количество внеклеточного калия (Danowski, 1941). При этом в тканях, где преимущественно откладывается гликоген (печень, скелетная мускулатура), происходит увеличение внутриклеточного калия, тогда как его концентрация в миокарде может даже снизиться (Fenn, 1939; Gillespie, Danowski, Leinberger, 1954).

Б. **Регионарное уменьшение калия** в миокарде — гипокалигистия[1] миокарда — играет гораздо большую роль в снижении толерантности к сердечным гликозидам, чем общий дефицит калия в организме без выраженного изменения концентрационного градиента калия по обе стороны клеточной мембраны. Гипокалигистия чаще всего является следствием повреждения миокарда при инфарктах сердца, миокардитах, повторных легочных эмболиях, гипоксии и ряде других заболеваний.

Ревмокардит. Клиницистам давно известно, что у больных активным ревмокардитом (или при миокардитах иной этиологии) довольно часто даже небольшие дозы сердечных гликозидов вызывают или усугубляют уже имеющуюся сердечную аритмию. При стихании активности ревматического процесса, спонтанном или под влиянием антиревматического лечения, восстанавливается нормальная чувствительность к препаратам наперстянки.

Инфаркт миокарда. У многих больных в острой стадии инфаркта миокарда отмечается резкое повышение чувствительности к токсическому эффекту сердечных гликозидов. Частота нарушений сердечного ритма при лечении наперстянкой значительно возрастает. Содержание калия в миокарде в острой стадии инфаркта снижается до 50% нормальной величины (Isseri et al., 1952; Harris et al., 1954;

---

[1] От греч. histos — ткань.

Dittrich, 1959), тогда как концентрация калия в крови, оттекающей из коронарного синуса, остается в пределах нормы или даже повышается (Cherbakoff, Toyama, Hamilton, 1957).

Легочное сердце. У больных с хроническим легочным сердцем дигиталисная интоксикация встречается гораздо чаще, чем при сердечной недостаточности иного происхождения (см. табл. 11). Главной причиной снижения толерантности к сердечным гликозидам у больных с хроническими (или острыми) заболеваниями легких следует считать гипоксию (Berglund, Widimsky, Malmberg, 1963). В эксперименте на животных гипоксия приводит к потере внутриклеточного калия с транзиторным повышением его уровня во внеклеточной жидкости (Conn, 1956). Имеются все основания полагать, что и у человека длительная гипоксия приводит к регионарной гипокалигистии миокарда. Так, у 8 из 14 наблюдавшихся нами больных с декомпенсированным легочным сердцем введение поляризационных смесей (глюкоза+инсулин+калий) позволило устранить или значительно уменьшить экстрасистолическую аритмию, возникшую после введения небольших доз сердечных гликозидов.

Довольно часто развитию дигиталисной интоксикации способствует нерациональная терапия. Не следует забывать, что у больных с хроническими заболеваниями легких, особенно при обострении бронхо-легочной инфекции, одышка, тахикардия, цианоз и даже отеки могут быть проявлением не только сердечной, но и главным образом легочной недостаточности. Стремление во что бы то ни стало устранить синусную тахикардию (компенсаторную реакцию на гипоксию) приводит к неоправданному увеличению дозы кардиоактивного гликозида и развитию симптомов дигиталисной интоксикации.

Дифференциальная диагностика между легочной и сердечной недостаточностью необычайно трудна, чем, по-видимому, и объясняется «живучесть» термина «легочно-сердечная недостаточность». Все же в большинстве случаев можно отличить легочную недостаточность от сердечной.

Для одышки при легочной недостаточности характерны следующие отличительные признаки:

1) изменчивость (в зависимости от погоды, охлаждений, кашля) настолько велика, что вполне заслуживает определения «день на день не приходится»;

2) одышка носит выраженный экспираторный характер. Коэффициент выдох/вдох увеличивается до 2: 1, 3 : 1 и даже иногда до 4 : 1;

3) в отличие от сердечной при легочной недостаточности одышка никогда не носит характера ортопноэ, за исключением больных с выраженной ваготонией или метеоризмом. В этих случаях она уменьшается под влиянием атропина;

4) зависимость наполнения вен шеи от фаз дыхания. Шейные вены представляют собой как бы манометры, вставленные в грудную полость. При нарушении бронхиальной проходимости резкое увеличение внутригрудного давления во время выдоха приводит к быстрому и выраженному набуханию шейных вен и столь же внезапному их спадению в фазе вдоха. С присоединением сердечной недостаточности шейные вены все время остаются вздутыми, зависимость их наполнения от фаз дыхания в значительной мере сглаживается или даже вовсе исчезает.

Цианоз при легочной недостаточности обусловлен недостаточной артериализацией крови в легких и носит диффузный характер. При отсутствии сердечной недостаточности конечности на ощупь теплые. При сердечной недостаточности цианоз обусловлен увеличением восстановленного гемоглобина в венозной крови вследствие увеличения продолжительности контакта крови с тканями. Так как замедление тока крови больше всего выражено на периферии, при сердечной недостаточности он носит характер акроцианоза. Из-за более выраженной теплоотдачи конечности обычно холодные.

Увеличение печени у больных эмфиземой легких и легочной недостаточностью обусловлено низким стоянием диафрагмы; она обычной консистенции, нечувствительна к пальпации. С присоединением сердечной недостаточности увеличивается преимущественно левая доля печени, пальпация становится болезненной. В ряде случаев отмечается гепато-югулярный рефлюкс (симптом Плеша). Ценным указанием на наличие сердечной недостаточности является повышение венозного давления более 10 мм вод. ст. при надавливании на печень.

Периферические отеки при легочной недостаточности встречаются не так уж редко. Их появление связано с усиленной реабсорбцией бикарбонатного иона и, следовательно, гидрофильного иона натрия в качестве компенсаторной реакции на гиперкапнию. Как заметил Rosner (1964), «...организм предпочитает захлебываться в воде, чем погибать от ацидоза».

Лечение сердечными гликозидами не приводит к увеличению диуреза и схождению отеков при наличии одной лишь легочной недостаточности.

Синусовая тахикардия и отеки уступают действию сердечных гликозидов лишь тогда, когда они обусловлены сердечной недостаточностью. Пробное лечение строфантином — строфантиновая проба — позволяет уже после одного — двух вливаний решить вопрос о целесообразности продолжительной терапии препаратами наперстянки. Последняя показана при положительных результатах строфантиновой пробы.

У больных с хроническим легочным сердцем в стадии сердечной недостаточности борьба с гипоксией (антибактериальная терапия, бронхолитики, аппаратное дыхание, кислородная терапия и др.) приводит к увеличению терапевтической эффективности сердечных гликозидов и повышению толерантности к ним.

Выпоты в плевральную и брюшную полость. У ряда декомпенсированных больных причиной гипоксии и, сле-

довательно, снижения толерантности к сердечным гликозидам могут быть обширные плевральные выпоты или асцит.

Больная Т., 45 лет, находилась в клинике с 1/XI 1961 г. по 21/II 1962 г. по поводу ревматического митрально-аортально-трикуспидального порока сердца в стадии недостаточности кровообращения III степени. Внутривенные вливания строфантина и прием внутрь дигитоксина часто вызывали бигеминию еще до появления удовлетворительного терапевтического эффекта. Диуретическое действие новурита и гипотиазида прогрессивно уменьшалось. При осмотре больной 2/XII обращено внимание на диффузный цианоз при сравнительно небольшом акроцианозе и теплых конечностях. Причину этого диффузного (центрального) цианоза мы усмотрели в альвеолярной гиповентиляции, обусловленной обширным плевральным выпотом и асцитом. Действительно, после извлечения 1200 мл плевральной жидкости исчез цианоз, и больная стала адекватно реагировать на введение сердечных гликозидов и мочегонных (рис. 39).

Легочные эмболии. Как показывает многолетний опыт, довольно часто причиной снижения терапевтической эффективности сердечных гликозидов и повышения чувствительности к их токсическому эффекту является инфаркт легких. При этом наиболее «коварны» повторные эмболии в мелкие ветви легочной артерии, поскольку они не дают типичной симптоматики.

Поэтому следует учитывать такую возможность при всяком, беспричинном нарастании симптомов сердечной недостаточности и (или) появлении сердечных аритмий на дозах сердечного гликозида, которые ранее длительно поддерживали относительную компенсацию кровообращения.

Больной Г., 61 года. Поступил 1/IX 1963 г. по поводу ревматического аортально-митрального порока в стадии недостаточности кровообращения IIБ степени; удалось получить и поддерживать хороший терапевтический эффект на суточной дозе лантозида 40 капель внутрь. На 17-й день пребывания в клинике состояние больного резко ухудшилосъ: появились приступы загрудинных болей, не купирующиеся нитроглицерином и сопровождающиеся нехваткой воздуха, небольшим повышением температуры, эфемерным лейкоцитозом и ускорением РОЭ; увеличилось количество хрипов в легких, стали больше отеки на ногах (преимущественно слева). На ЭКГ: бигеминия; изменения, характерные для инфаркта миокарда, отсутствуют. Антиревматическая терапия без эффекта. Необычное распределение отеков на ногах дало основание заподозрить флеботромбоз левой голени и связать атипичные приступы стенокардии с повторными эмболиями в систему легочной артерии. После назначения антикоагулянтной терапии (гепарин с последующим переходом на фенилин) состояние больного стало быстро улучшаться; прекратились приступы загрудинных болей, нормализовалась температура тела и гемограмма, восстановился правильный синусовый ритм, уменьшились явления сердечной

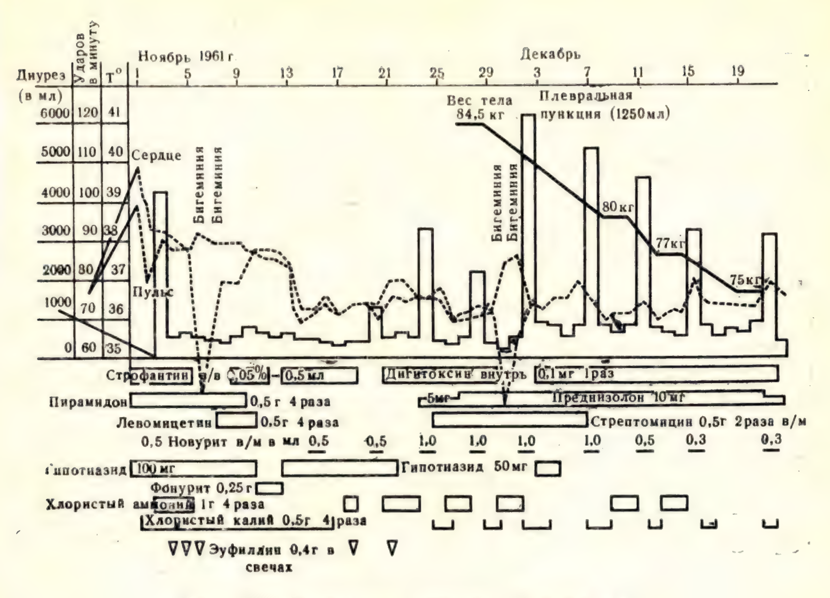


Рис. 39. Диаграмма лечения больной Т.

недостаточности. Больной снова начал реагировать адекватно на лантозид и мочегонные. 5/XI 1963 г. выписан в удовлетворительном состоянии. Через две недели вновь поступил в крайне тяжелом состоянии и через несколько часов умер. На вскрытии обнаружены массивная левосторонняя инфарктная пневмония и множество мелких рубцов в легких. Признаков активного ревмокардита и следов перенесенного инфаркта миокарда не выявлено.

Электроимпульсная терапия. У больных, лечившихся препаратами наперстянки, электрошоковая терапия мерцания предсердий вызывает появление так называемых постдефибрилляционных аритмий сердца значительно чаще, чем у недигитализированных больных (Friedberg, Cohn, Donoso, 1965; Gilbert и Cuddy, 1965; Kleiger, Lown, 1966, и др.). Наиболее вероятна гипотеза, связывающая повышение чувствительности миокарда к сердечным гликозидам с «утечкой» внутриклеточного калия во внеклеточную среду через клеточные мембраны, поврежденные электрическим током. При снижении внутриклеточного калия ниже критического уровня терапевтический эффект сердечных гликозидов переходит в токсический. Поскольку этот пороговый уровень достигается через опреде-

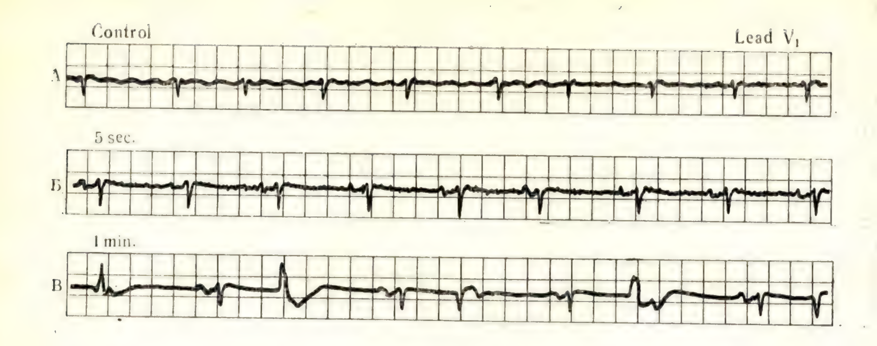


Рис. 40. «Постдефибрилляционная» аритмия (по Kleiger и Lown, 1966).

А — ЭКГ больного, длительное время принимавшего порошок наперстянки по 0,2 г в день: крупноволновое мерцание предсердий; Б — восстановление синусового ритма после дефибрилляции; В — через минуту после дефибрилляции; появление политопной желудочковой бигеминии, «специфичной» для дигиталисной интоксикации.

ленный промежуток времени, сердечные аритмии также появляются не мгновенно, а через несколько десятков секунд до одной — двух минут после дефибрилляции (рис. 40). В пользу этой гипотезы свидетельствуют и некоторые экспериментальные данные: введение калия предупреждает развитие постдефибрилляционных аритмий сердца, а вливание глюкозы и инсулина их потенцирует (Kleiger, Lown, 1966).

Дигиталисная интоксикация. Имеются многочисленные указания на снижение толерантности к сердечным гликозидам в течение определенного времени после дигиталисной интоксикации (Schrager, 1957; Frank, Kindermann, 1962). Такое повышение чувствительности к препаратам наперстянки сохраняется дольше, чем это можно было бы предположить на основании суточной элиминации гликозида. Симптомы дигиталисной интоксикации могут рецидивировать при введении кардиоактивного гликозида в дозах, не повышающих уровень дигитализации даже до 50% средней полной дозы действия.

Больная Ш., 65 лет. Поступила 21/VI 1963 г. с жалобами на одышку и сердцебиение при физической нагрузке в течение последних полутора лет. В анамнезе гипертоническая болезнь с частыми церебральными кризами и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (последнее обострение зимой 1962 г.).

Объективно: состояние удовлетворительное. Застойных явлений в легких и периферических отеков нет. Сердце умеренно увеличе-

но влево, тоны звучные, акцент II тона над аортой. Выраженная синусовая тахикардия (136 ударов в минуту). Артериальное давление 210/105 мм рт. ст. На ЭКГ небольшое уплощение зубцов *T* в I стандартном, aVL и V_4—V_6 отведениях. При отсутствии клинических признаков обострения язвенной болезни рентгенологически обнаружена «ниша» в луковице двенадцатиперстной кишки. Анализы крови и мочи без особенностей. Проба с радиоактивным йодом подтвердила клиническое впечатление об отсутствии связи синусовой тахикардии с тиреотоксикозом. Под влиянием лечения раунатином (8 мг в сутки) и гипотиазидом (25 мг в сутки) артериальное давление снизилось мало (до 180/100 мм рт. ст.), однако увеличить дозу препаратов раувольфии было нельзя из-за возможности обострения язвенной болезни. В связи с продолжающейся синусовой тахикардией (последняя ошибочно расценивалась в качестве симптома сердечной недостаточности) начато лечение дигоксином внутрь: в 1-й день больная получила 5 таблеток по 0,25 мг, во 2-й — 4 таблетки и с 3-го по 5-й день получала по 3 таблетки (0,75 мг) в сутки. Так как отчетливого урежения числа сердечных сокращений не наступило, доза дигоксина была увеличена до 4 таблеток в сутки. При уровне дигитализации в 145% средней полной дозы действия (рис. 41) у больной появились тошнота, рвота, мерцание предсердий с частыми желудочковыми экстрасистолами, временами по типу бигеминии. Несмотря на явные признаки дигиталисной интоксикации, лечащий врач не счел возможным назначить соли калия больной с язвенной болезнью и диспепсическими жалобами. Кроме того, концентрация калия в плазме оказалась на верхней границе нормы (4,5 мэкв). На вторые сутки после отмены дигоксина произошло спонтанное восстановление синусового ритма, однако диспепсические жалобы и желудочковая экстрасистолия продолжались еще сутки. При снижении уровня дигитализации до 38% вследствие его экскреции препарат вновь был назначен, но уже в меньших дозах. После приема 0,5 мг дигоксина появились тошнота, позывы к рвоте, тяжесть в подложечной области. Поскольку появление диспепсических жалоб могло быть связано с язвенной болезнью, во избежание местного раздражающего действия решено было перейти на парентеральный способ введения сердечных гликозидов. После введения 0,125 мг строфантина ($^1/_4$ ампулы) сразу же появились неукротимая рвота, частые экстрасистолы. Суммарный эффект гликозидов составил лишь 44% средней полной дозы действия.

Таким образом, у больной после интоксикации дигоксином в течение 10 дней отмечалось резкое снижение толерантности к сердечным гликозидам. Хотя концентрация калия в плазме оказалась нормальной, нельзя исключить возможность снижения его внутриклеточной концентрации.

По мнению большинства исследователей, токсические дозы сердечных гликозидов вызывают потерю миокардом внутриклеточного калия за счет повышения оттока калия из клетки и угнетения активного транспорта этого катиона, т. е. возвращения его в клетку против градиента концентрации (В. П. Говоров, М. Ф. Щадевский, 1965; Wil-

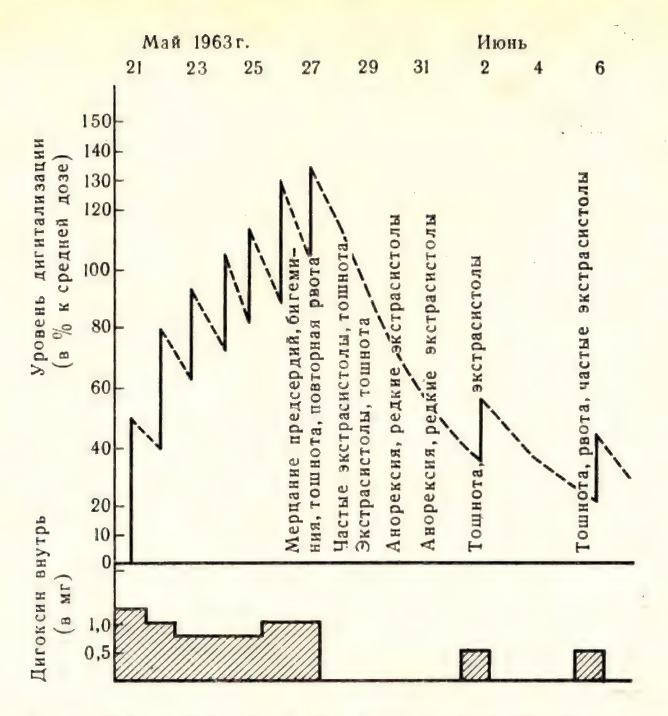


Рис. 41. Диаграмма лечения больной Ш., иллюстрирующая повышение чувствительности к сердечным гликозидам в течение длительного времени после дигиталисной интоксикации.

brandt, 1959; Holland, 1964, и др.). Не исключена возможность, что резкое снижение толерантности к сердечным гликозидам может быть обусловлено так называемыми бюхнеровскими некрозами (Büchner, 1937), развивающимися при отравлении препаратами наперстянки. Однако и в этом случае, как и при любом повреждении миокарда, снижается концентрация внутриклеточного калия, несущего главную ответственность за резкое повышение чувствительности к токсическому эффекту сердечных гликозидов.

В. **Гиперкальциемия и гипомагниемия.** Кроме гипокалиемии и гипокалигистии, за снижение толерантности к сердечным гликозидам могут быть ответственны гиперкальциемия и гипомагниемия.

Соли кальция по характеру своего влияния на миокард являются антагонистом калия и синергистом сердечных гликозидов. При дигиталисной интоксикации кратковре-

менная искусственная гипокальциемия, вызванная введением солей ЭДТА или лимоннокислым натрием, дает выраженный антиаритмический эффект (М. Е. Слуцкий, 1964, 1966; Б. Е. Вотчал и М. Е. Слуцкий, 1967; Nguen-The-Minh, 1963; Maxwell et al., 1963; Szekely, Wynne, 1963, и др.). С другой стороны, внутривенное вливание хлористого кальция дигитализированному больному может вызвать опасные для жизни аритмии сердца. Описаны случаи смерти от мерцания желудочков при одновременном вливании строфантина и хлористого кальция (Schrager, 1957) [1].

Соли магния. В эксперименте падение концентрации магния в плазме ниже нормального уровня — гипомагниемия — резко повышает токсический эффект сердечных гликозидов. Внутривенное введение 2—7 мл 25% раствора сернокислой магнезии экспериментальному животному неизменно восстанавливает синусовый ритм (Seller et al., 1970).

Противоречивость данных литературы относительно терапевтической эффективности сернокислой магнезии у больных с дигиталисной интоксикацией объясняется частично тем, что препарат вводят без предварительного определения концентрации магния в плазме. По-видимому, антиаритмический эффект сернокислой магнезии выражен лишь у больных с гипомагнезиемией.

Г. **Почечная или печеночная недостаточность.** Значительное снижение толерантности к сердечным гликозидам может быть следствием замедленного их выведения из организма у больных с почечной недостаточностью или недостаточно полного и быстрого их разрушения в пораженной болезненным процессом печени.

Почечная недостаточность. При изучении метаболизма дигоксина, меченного радиоактивными тритием, Doherty и сотрудники (1967) отметили, что концентрация препарата в плазме значительно выше, а его элиминация из организма гораздо меньше у больных с почечной недостаточностью или после двусторонней нефрэктомии (перед трансплантацией почки), чем у декомпенсированных больных с ненарушенной функцией почек. Особенно высокой

---

[1] При назначении хлористого кальция внутрь в общепринятых дозах концентрация препарата в крови не столь велика, чтобы представить опасность для больных, получающих сердечные гликозиды.

оказалась концентрация дигоксина в тканях, в том числе и в миокарде, у больных после нефрэктомии.

Поскольку почечная недостаточность часто сопровождается задержкой в организме калия — антагониста сердечных гликозидов, симптомы интоксикации наперстянкой могут отсутствовать. Они быстро появляются после перитонеального диализа или гемодиализа, снижающих концентрацию калия без сколько-нибудь заметного уменьшения количества дигоксина в организме вообще и в миокарде в частности. При наличии ацидоза, ведущего к потере внутриклеточного калия, симптомы отравления наперстянкой у больных с почечной недостаточностью возникают очень быстро (Shafer et al., 1960). Недостаточная элиминация дигоксина у больных с почечной недостаточностью не компенсируется даже значительным увеличением выделения препарата с калом. Вследствие этого сердечные гликозиды таким больным назначают в значительно меньшей дозе (от $^{1}/_{3}$ до $^{1}/_{2}$), чем обычная (Doherty et al., 1967).

Печеночная недостаточность. Не вызывает удивления факт повышения чувствительности к кардиоактивным гликозидам у больных, заболевание сердца у которых осложнено функциональной неполноценностью печеночной паренхимы. Кроме уменьшения процессов разрушения в печени самих гликозидов, большое значение имеет и резкое снижение дезактивации ряда гормонов, оказывающих влияние на электролитно-водный баланс организма, в первую очередь альдостерона. При так называемом вторичном гиперальдостеронизме имеет место задержка солей натрия и повышенное выделение из организма солей калия.

Д. **Одновременное применение ряда лекарств.** Катехоламины потенцируют токсическое действие сердечных гликозидов на автоматизм волокон проводящей системы сердца. Одновременное введение изупрела (=эуспиран, изадрин) и дигитоксина вызывало у экспериментальных животных появление желудочковых экстрасистол, желудочковую тахикардию и мерцание желудочков, тогда как введение препаратов порознь (в тех же дозах) не нарушало ритмичности деятельности сердца (Becker et al., 1962).

Пурины, особенно эуфиллин, способствуют более раннему появлению эктопических ритмов у больных, получающих препараты наперстянки (М. Е. Слуцкий, 1960). Поэтому их совместное внутривенное введение вряд ли целесообразно при аритмиях.

Препараты раувольфии. В литературе имеются указания на значительное учащение дигиталисных аритмий при одновременном лечении больных препаратами раувольфии (Lown et al., 1961; Frye, Braunwald, 1961; Dick et al., 1962, и др.) По мнению Soffer (1965), снижение толерантности к сердечным гликозидам после введения резерпина обусловлено транзиторным повышением уровня катехоламинов. Как известно, в сердце резерпин производит опустошение (depletion) катехоламинов из депо, вначале повышая, а затем снижая их уровень в крови. Однако мы не наблюдали ни одного декомпенсированного больного, у которого повышенную чувствительность к препаратам наперстянки можно было бы поставить в связь с приемом резерпина.

Е. **Пол и возраст.** Большинство авторов считают, что пол и возраст не играют существенной роли в чувствительности к препаратам наперстянки. Индивидуальные различия в толерантности к сердечным гликозидам гораздо больше, чем зависимость от пола, возраста и даже от характера сердечного заболевания. В то же время Rodensky и Wasserman (1964), изучая возможную роль пола в различной чувствительности к сердечным гликозидам, обнаружили, что женщины менее чувствительны к токсическому действию наперстянки. У мужчин дигиталисные аритмии наблюдались в 20,6% случаев, а у женщин — всего в 10,2% случаев (различие, однако, статистически недостоверно, $P>0,05$).

С возрастом чувствительность к токсическому эффекту сердечных гликозидов, видимо, увеличивается. У пожилых больных, несмотря на тщательное врачебное наблюдение, внезапно могут возникнуть опасные для жизни дигиталисные аритмии (Baker, 1965).

Таким образом, в изменении толерантности и реактивности больного к сердечным гликозидам решающую роль играют два главных фактора: состояние миокарда и электролитный баланс организма. По мере прогрессирования сердечной недостаточности обнаруживается необходимость увеличения доз сердечных гликозидов при снижении к ним толерантности. Дефицит калия, главным образом гипокалигистия миокарда, характерный для больных с сердечной декомпенсацией и в большой мере ответственный за снижение толерантности к сердечным гликозидам, нарастает при различных осложнениях (интеркуррентные инфекции, гипоксия, активация ревматического процесса, почечная

недостаточность с ацидозом и др.) или под влиянием терапии мочегонными препаратами, глюкокортикоидами, глюкозой с инсулином и рядом других средств.

К счастью, большей частью эти изменения в чувствительности к сердечным гликозидам обратимы. Ликвидация осложнений и более рациональная терапия сердечной недостаточности часто приводят к восстановлению толерантности и реактивности больного к сердечным гликозидам.

3. ЛЕЧЕНИЕ ДИГИТАЛИСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лечение дигиталисной интоксикации складывается из отмены сердечного гликозида, мероприятий, направленных на повышение толерантности к сердечным гликозидам, и лечения аритмий, представляющих угрозу для жизни больного.

Отмена препарата. Появление тошноты и рвоты после приема внутрь небольших доз кардиоактивного гликозида (менее половины общепринятой дозы) не всегда должно служить поводом к немедленной отмене препарата. При отсутствии других симптомов дигиталисной интоксикации тщательное клиническое и электрокардиографическое наблюдение за возможным их появлением позволяет продолжить лечение сердечными гликозидами, изменив лишь способ введения (ректально или парентерально). При появлении дигиталисных аритмий необходимо отменить лечение сердечными гликозидами. У большинства больных с легкой степенью интоксикации только отмена препаратов наперстянки на несколько дней приводит к ликвидации атрио-вентрикулярной блокады I—II степени, чрезмерной синусовой брадикардии, единичных экстрасистол или бигеминии.

Мероприятия, направленные на повышение толерантности к сердечным гликозидам (табл. 14). У каждого больного с дигиталисной интоксикацией, возникшей не в результате явной передозировки, после отмены препарата следует попытаться выяснить причину снижения толерантности к сердечным гликозидам и устранить ее.

После назначения глюкокортикоидов и (или) салицилатов больным ревмокардитом или миокардитами иного происхождения в подавляющем большинстве случаев отмечается выраженное повышение толерантности к сердечным гликозидам. Доза последних может быть увеличена до по-

Таблица 14

Пути повышения толерантности к сердечным гликозидам

Средство	*Показания*	*Противопоказания*
Антибактериальные средства	Подострый септический эндокардит, острые и хронические инфекции органов дыхания, почек, желчных путей и др.	
Глюкокортикоиды	Миокардиты, легочное сердце, кардиогенный цирроз печени, резистентность к диуретической терапии	Язвенная болезнь, сахарный диабет, наличие черт психопатической личности
Антикоагулянты	Повторные эмболии в систему легочной артерии; инфаркты легких, почек, селезенки и др.	
Кровопускание	Устойчивая к обычной терапии правожелудочковая недостаточность, вторичная полицитемия	Выраженная анемия
Плевральная пункция. Парацентез	Гидроторакс и асцит, нарушающие вентиляцию легких	Гипопротеинемия
Кислород	Легочное сердце, коронарная недостаточность, диффузный цианоз	Декомпенсированный респираторный ацидоз (кислородная терапия возможна лишь при искусственном дыхании)
Дыхательные аналептики (кордиамин, коразол, эуфиллин), аппаратное дыхание	Дыхание Чейн-Стокса, волнообразное дыхание при респираторном ацидозе	
Спиролактоны	Вторичный гиперальдостеронизм, кардиогенный цирроз печени (в комбинации с диуретиками и преднизолоном)	Гиперкалиемия и почечная недостаточность

Средство	*Показания*	*Противопоказания*
Хлористый аммоний (3—6 г в сутки)	Гипохлоремический алкалоз (вместе с эуфиллином и диуретиками)	Почечная и печеночная недостаточность
Переливание плазмы	Гипопротеинемия	
Витамины группы В, кокарбоксилаза, анаболические гормоны	Истощение, кардиогенный цирроз печени; диабет (в комбинации с инсулином или оральными antidiabetica)	
Мерказолил, радиоактивный йод	Гипертиреоз	Лейкопения, беременность
Железо, витамин B_{12}, фолиевая кислота, переливание эритроцитной массы	Анемия	

лучения отчетливого терапевтического эффекта со значительно меньшим риском возникновения серьезных нарушений ритма сердца.

Если есть клинические указания на связь недостаточности кровообращения, резистентной к действию сердечных гликозидов, с наличием тромбоэмболических процессов в системе легочной артерии, следует назначать антикоагулянты. Лучшие результаты мы наблюдали при подкожном (а не внутримышечном) введении 10—15 тысяч единиц гепарина через каждые 12 часов.

У больных с легочным сердцем нарастание симптомов сердечной недостаточности, резистентной к препаратам наперстянки, почти всегда связано с обострением хронической легочной инфекции. Поскольку у таких больных типичные признаки воспаления (лихорадка, ознобы, пот, лейкоцитоз, ускоренная РОЭ) обычно не выражены, а физикальные симптомы пневмонии при наличии эмфиземы легких стерты, лечение сердечной недостаточности следует начинать с назначения антибиотиков и сульфаниламидов, а также с проведения «туалета» бронхов (позиционный дренаж, отхаркивающие, бронхолитики). Одновременная патогенетическая и симптоматическая терапия легочной

недостаточности (ингаляция кислорода, дыхательные аналептики, аппаратное дыхание, внутривенное введение эуфиллина) способствуют восстановлению нормальной реакции организма на введение сердечных гликозидов и мочегонных средств.

Как уже указывалось, главной причиной плохой переносимости сердечных гликозидов больными легочным сердцем является гипокалигистия. Поэтому для предупреждения дигиталисных аритмий сердца наряду с поляризационными смесями большую роль играют препараты, способствующие проникновению калия в сердечную мышцу. Это прежде всего венгерский препарат панангин[1], представляющий собой смесь аспарагинатов калия и магния. В профилактических целях панангин назначают внутрь по 1—2 таблетки 3 раза в сутки (0,3—0,6 иона калия и 0,1—0,2 иона магния).

Значительного повышения терапевтической эффективноти сердечных гликозидов у тяжело декомпенсированных больных с функциональной недостаточностью печени можно добиться при терапии глюкокортикоидами и попеременном назначении диуретиков и спиролактонов. После нескольких дней приема преднизолона (10—20 мг в сутки) и альдактона А (150—200 мг в сутки) часто отмечается увеличение диуреза и натрийуреза; одновременно уменьшается выведение с мочой калия. При такой комбинированной терапии отпадает необходимость в продолжительном приеме внутрь солей калия, что может привести к образованию острых язв в желудке и тонком кишечнике (Russell et al., 1965).

Во избежание сердечных нарушений ритма сердца, как уже указывалось, не следует назначать внутривенные вливания хлористого кальция больным, получившим полную дигитализирующую дозу сердечных гликозидов, или вводить его в одном шприце со строфантином.

Для предупреждения постдефибрилляционных аритмий у больных, получавших гликозиды короткого действия (изоланид, дигоксин), их следует отменить за 3—5 дней, а у получавших гликозиды длительного действия (дигитоксин, ацедоксин) или порошок из листьев наперстянки — за 7—10 дней до дефибрилляции.

Таким образом, в случаях, когда классическое лечение недостаточности кровообращения покоем, диетой, мочегон-

[1] Аналог немецкого тромкардина.

ными средствами и сердечными гликозидами оказывается неэффективным, следует уточнить причину изменения чувствительности и реактивности к препаратам наперстянки.

У большинства таких больных еще не все «резервы» миокарда исчерпаны и рациональная комбинированная терапия позволяет добиться терапевтического успеха.

Лечение дигиталисных аритмий. Специальному лечению подлежат дигиталисные аритмии, в результате которых увеличивается застой в малом или большом круге кровообращения, значительно уменьшается минутный объем кровообращения и резко падает артериальное давление (суправентрикулярные тахисистолии и тахиаритмии; частичная атрио-вентрикулярная блокада и др.). Кроме того, немедленному устранению подлежат так называемые префибрилляторные аритмии (политопные или групповые желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная желудочковая тахикардия, трепетание желудочков).

Соли калия — по-видимому, одно из наиболее эффективных средств в лечении различных предсердных и желудочковых тахиаритмий, вызванных дигиталисной интоксикацией. Хлористый калий обычно назначают внутрь по 6—8 г в сутки или внутривенно из расчета 1—1,5 г препарата на 0,5 л изотонического раствора глюкозы. После добавления к раствору 6—8 единиц инсулина эту так называемую поляризационную смесь вводят капельно в течение 2—3 часов под постоянным электрокардиографическим контролем с целью выявления признаков гиперкалиемии (заостренные узкие зубцы T, исчезновение зубцов P, нарушения проводимости). Отличный антиаритмический эффект наблюдается также после внутривенного капельного вливания 1—3 ампул панангина в 150—200 мл физиологического раствора.

В отличие от хлористого калия панангин не обладает раздражающим действием, его введение не сопровождается местными флебитами.

До настоящего времени продолжается дискуссия, являются ли нарушения проводимости, обусловленные дигиталисной интоксикацией, противопоказанием к калиевой терапии. Поскольку соли калия, как и ряд других средств (индерал, хинин, хинидин, новокаинамид, аймалин), сами могут вызвать блокаду, при уже имеющихся нарушениях проводимости от назначения этих препаратов лучше воздержаться. Абсолютным противопоказанием к назначению

солей калия (в том числе и панангина) является выраженная почечная недостаточность.

Индерал (пропранолол). Механизм антиаритмического действия индерала не совсем ясен. Препарат обладает хинидиноподобным эффектом, но в два раза сильнее хинидина.

По мнению Gettes и Surawicz (1967), антиаритмические свойства индерала зависят главным образом от блокады β-рецепторов миокарда. Индерал удлиняет рефрактерный период атрио-вентрикулярного узла, подавляет синусовый и гетеротопный автоматизм (Stock, 1966).

Индерал с успехом применяют в лечении суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмий. Он особенно эффективен при дигиталисных аритмиях, в том числе при желудочковой экстрасистолии. У больных с нормальной концентрацией калия в плазме применение индерала предпочтительнее калиевой терапии. При так называемых префибрилляторных аритмиях индерал назначают внутривенно в дозе 1—3 мл при постоянном электрокардиографическом контроле. Скорость введения препарата не должна превышать 1 мл (1 мг) в минуту. При отсутствии терапевтического эффекта через 2 минуты можно повторить введение индерала в той же дозе (не более 3 мг). При необходимости продолжать лечение внутривенные вливания индерала допустимы лишь по истечении 4 часов. Для поддержания достигнутого терапевтического успеха или в более легких случаях индерал назначают внутрь по 10 мг 3—4 раза в день.

Лечение индералом иногда сопровождается появлением диспепсических расстройств, чрезмерной брадикардией, нарушениями проводимости, коллапсом и нарастанием симптомов сердечной недостаточности. Следует соблюдать особую осторожность при назначении индерала больным сахарным диабетом. В комбинации с инсулином или оральными antidiabetica индерал может спровоцировать появление гипогликемической комы (Chung, 1969).

Индерал противопоказан больным бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, а также при выраженной синусовой брадикардии, при сино-аурикулярной или атрио-вентрикулярной блокаде, кардиогенном шоке.

Изоптин (верапамил, ипровератрил) — эффективное средство лечения ишемической болезни сердца и ряда сердечных аритмий, в частности так называемых дигиталисных аритмий. Улучшая кровоснабжение миокар-

да путем расширения венечных артерий сердца, изоптин в то же время уменьшает потребность работающего миокарда в кислороде. Этому уменьшению потребности миокарда в кислороде всегда соответствует определенное уменьшение механической работы сердца, достигающее степени недостаточности миокарда при высокой дозе изоптина.

Предполагалось, что торможение механической и метаболической функции миокарда под влиянием изоптина происходит вследствие его блокирующего действия на β-рецепторы. Впоследствии, однако, было показано, что изоптин обладает очень слабым β-симпатолитическим действием, а механизм действия препарата заключается в непосредственной блокаде электромеханических процессов. По данным Флекенштейн (1969[1]), в фазе сопряжения возбуждения с сокращением изоптин действует как антагонист иона кальция: одна молекула изоптина нейтрализует тысячу ионов кальция. Не оказывая влияния на формирование импульса и проведение возбуждения, изоптин избирательно тормозит процесс освобождения энергии, необходимой для сокращения миокарда. В результате — более экономное использование кислорода сокращающимся миокардом и накопление в нем фосфатных соединений, богатых энергией. Благодаря этому энергетическому эффекту изоптин предупреждает возникновение экспериментальных инфарктов миокарда после введения больших количеств солей кальция, токсических доз сердечных гликозидов или катехоламинов.

Антиаритмический эффект изоптина связан с влиянием препарата на электролитный баланс. В эксперименте было показано, что действие изоптина на ионизированный кальций осуществляется косвенно, путем первичного изменения соотношения Na^+/K^+, главным образом за счет увеличения концентрации внутриклеточного калия. В опытах на изолированном сердце и на целом животном изоптин в терапевтических дозах препятствует интенсивному выхождению калия из клетки под влиянием строфантина (Haas, 1969). По своему действию на обмен калия в сердечной мышце изоптин сходен с действием хинидина и новокаинамида, уменьшающим потерю калия, вызванную наперстянкой. Однако антиаритмический эффект изоптина вы-

---

[1] Симпозиум, посвященный оценке лечебного действия изоптина. Сборник докладов. М., 1969, стр. 12.

годно отличается от действия хинина, хинидина и новокаинамида.

В отличие от этих препаратов, удлиняющих абсолютную рефрактерную фазу, изоптин оказывает влияние лишь на относительный рефрактерный период.

В клинике изоптин оказался наиболее эффективным при лечении суправентрикулярных и желудочковых пароксизмальных тахикардий. После быстрого внутривенного введения изоптина в дозе 5—10 мг за 20—30 секунд в большинстве случаев восстанавливается синусовый ритм, иногда уже в момент введения препарата. Для поддержания антиаритмического эффекта, а также для лечения менее опасных аритмий (желудочковые экстрасистолы, в том числе бигеминия) изоптин назначают внутрь по 40—80 мг 3 раза в сутки. Применение изоптина менее эффективно при лечении других видов аритмий, связанных с повышенной возбудимостью миокарда. Возможность применения изоптина для лечения дигиталисных эктопических аритмий с одновременной атрио-вентрикулярной блокадой II степени или редким ритмом требует дальнейшего клинического изучения.

Побочных действий при пероральном приеме изоптина мы не наблюдали. При быстром внутривенном введении препарата иногда выявляется снижение артериального давления, однако не столь выраженное, как при внутривенном введении новокаинамида.

Хинин, хинидин, новокаинамид применяют для лечения суправентрикулярных и желудочковых тахикардий у больных с дигиталисной интоксикацией, когда имеются противопоказания к назначению солей калия или индерала. Хинин и хинидин назначают только внутрь, поскольку парентеральное введение этих препаратов часто сопровождается резким снижением артериального давления. Опасность коллапса при парентеральном введении новокаинамида значительно меньше.

Хинин следует назначать внутрь по 0,2 г каждые два часа до 5 раз в день, повышая дозировку при отсутствии токсических явлений. При дозе более 2 г в сутки необходима серийная электрокардиография. Новокаинамид можно вводить внутримышечно по 0,5—1 г, а в неотложных случаях внутривенно, струйно или капельно. Скорость введения не должна превышать 0,1 г препарата за 5 минут. При внутривенном введении новокаинамида необходимы постоянный электрокардиографический контроль и частые

изменения артериального давления[1]. Появление атрио-вентрикулярной блокады, уширение или исчезновение предсердных зубцов *P*, а также прогрессирующее уширение комплекса *QRS* — все это служит сигналом к немедленному прекращению лечения.

Противопоказанием к назначению хинина, хинидина или новокаинамида являются нарушения атрио-вентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости.

Лидокаин в последние годы вытесняет новокаинамид при лечении дигиталисных тахиаритмий. Обладая хинидиноподобным механизмом антиаритмического эффекта, лидокаин в гораздо меньшей степени снижает артериальное давление и ослабляет сократительную функцию миокарда.

Назначают лидокаин внутривенно из расчета 1—2 мг на 1 кг веса тела. Ввиду непродолжительности антиаритмического эффекта (10—20 минут) часто возникает необходимость в многочасовом капельном введении препарата.

Назначение лидокаина противопоказано при блокадах и резком снижении артериального давления.

Дифенин (дилантин, дифенилгидантоин). Согласно экспериментальным данным (Helfant et al., 1967), дифенин угнетает эктопическую импульсацию и улучшает атрио-вентрикулярную проводимость, не оказывая существенного влияния на внутрижелудочковую проводимость. Благодаря этим свойствам дифенин эффективен не только при дигиталисных тахиаритмиях, но и при нарушениях проводимости (кроме полной поперечной блокады), чем выгодно отличается от солей калия и многих других антиаритмических средств хинидиноподобного действия: новокаинамида, индерала, аймалина и др. Назначение дифенина дигитализированным больным перед электроимпульсной терапией предупреждает развитие так называемых постдефибрилляционных аритмий (Helfant, Scherlag, Damato, 1968).

Препарат вводят внутривенно по 125—250 мг в течение 1—3 минут под постоянным электрокардиографическим контролем. Введение препарата в той же дозе может повторяться каждые 5—10 минут до получения терапевтического эффекта. Для поддержания антиаритмического эффекта дифенин назначают внутрь по 50—100 мг 4 раза в сутки. Токсические и нежелательные побочные симптомы

[1] До начала вливания новокаинамида следует проверить, имеются ли в наличии вазопрессорные препараты (норадреналин, алюдрин, мезатон).

(кожные сыпи, артральгия, небольшое снижение артериального давления, аритмия дыхания, эозинофилия) наблюдаются редко и в большинстве случаев не опасны.

Комплексоны (соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и цитратные соли). Одним из интересных достижений лекарственной терапии последнего времени является использование в клинике нового класса химических соединений — комплексонов, позволяющих направленно изменять электролитный баланс организма. В медицинской практике нашли применение главным образом соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), образующие с поливалентными катионами неионизирующие, водорастворимые комплексы — комплексоны, или хелаты.

Антиаритмический эффект двунатриевой соли ЭДТА основан на связывании кальция, находящегося в сыворотке крови в ионизированном состоянии, в неионизированное соединение. Внутривенное капельное введение 3—4 г двунатриевой соли ЭДТА (Na_2 ЭДТА) в 250 мл 5% раствора глюкозы оказывает быстрый, но кратковременный эффект при дигиталисных тахиаритмиях, желудочковых экстрасистолах и атрио-вентрикулярной блокаде. Побочное действие Na_2 ЭДТА часто выражается в резкой болезненности по ходу вены, в которую вводят раствор. У некоторых больных наблюдаются парестезии конечностей, ощущение жара, тошноты, головокружения. С появлением этих симптомов вливание следует прекратить.

Помимо солей ЭДТА, такой же способностью связывать ионы кальция обладают цитратные соли. Последние имеют очень узкий спектр противоаритмической активности, устраняя лишь нарушения ритма, вызванные сердечными гликозидами. Столь высокая специфичность цитратных солей используется в нашей клинике с 1963 г. для диагностики дигиталисных аритмий и определения правильной терапевтической тактики. 2% раствор лимоннокислого натрия вводят внутривенно капельно в количестве 50—250 мл. Антиаритмическое действие наступает через несколько минут от начала введения раствора, но эффект непродолжителен (не более 20 минут). Побочных действий при лечении лимоннокислым натрием мы не наблюдали.

Двунатриевая соль ЭДТА и лимоннокислый натрий следует рассматривать как средства экстренной помощи больным с дигиталисными аритмиями, когда внутривенное введение калия чрезвычайно опасно или противопоказано.

Быстрый антиаритмический эффект комплексонов позволяет предотвратить нарастание расстройств гемодинамики и выиграть время для регулирования электролитного баланса организма путем назначения солей калия внутрь.

Унитиол. К числу лекарственных средств, оказывающих якобы специфический противоаритмический эффект при дигиталисных аритмиях, относят также унитиол, цистеин и ряд других донаторов SH-групп. Основанием к их применению явилась концепция Ф. З. Меерсона и др. (1963) о блокировании сульфгидрильных групп ферментов миокардиальных мембран токсическими дозами сердечных гликозидов.

В. И. Маслюк и Л. А. Погосян (1964), Н. В. Клыков (1965) и З. И. Янушкевичус (1970), с успехом применили унитиол (5% раствор в разовой дозе 1 мл на 10 кг веса больного внутримышечно 2—3 раза в день) для устранения дигиталисных аритмий. По мнению З. И. Янушкевичуса, на фоне унитиола можно даже продолжать лечение сердечными гликозидами. Следует, однако, отметить, что унитиол оказывает отличный антиаритмический эффект также у больных, не получавших сердечных гликозидов (А. С. Столяров, 1971).

Гепарин, по видимому, образует неактивный комплекс с сердечными гликозидами. В эксперименте на животных он оказывает защитное и купирующее действие при интоксикации уабаином (Loubatieres et al., 1962).

Дефибрилляция у больных с дигиталисными аритмиями сопряжена с риском провокации еще более опасных аритмий и даже мерцания желудочков. Лечение дигиталисных тахиаритмий с помощью дефибриллятора допустимо лишь в крайнем случае при безуспешности всех попыток медикаментозной терапии. Дефибрилляция должна обязательно производиться «под прикрытием» дифенина или солей калия (Helfant et al., 1968; Lown, Wittenberg, 1968).

Как уже указывалось, при некоторых видах дигиталисных аритмий отмечается очень высокая летальность. В случаях желудочковых тахиаритмий она достигает почти 100%. Учитывая характерную особенность дигиталисных аритмий, при которых один вид нарушения ритма может переходить в другой в течение короткого периода времени, целесообразно всех больных с так называемыми префибрилляторными аритмиями помещать в палату интенсивной терапии.

6 ГЛАВА

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Часто встречающееся несоответствие между биологической активностью сердечного гликозида (в ЛЕД и КЕД — лягушечьих или кошачьих единицах действия) и его терапевтической эффективностью зависит главным образом от различий в объекте воздействия препарата. Здоровый миокард экспериментального животного и сердце больного человека — это далеко не одно и тоже! Практикуемая в ряде зарубежных стран стандартизация препаратов дигиталиса путем определения их токсической дозы на здоровых людях-добровольцах вызывает возражения не только этического характера. Определение биологической активности даже в «человеческих» единицах не дает надежных сведений относительно терапевтической эффективности препарата из-за выраженного различия в реакции здорового и декомпенсированного сердца на введение лекарства.

Таким образом, результаты фармакологического эксперимента (биологическая титрация, валоризация) позволяют лишь ориентировочно судить о возможной терапевтической эффективности нового сердечного гликозида. В конечном счете его терапевтическая ценность определяется лишь после тщательной клинической апробации препарата.

Клиническое испытание новых средств типа наперстянки или строфантина должно проводиться путем сравнения с хорошо изученными химически чистыми сердечными гликозидами — дигоксином, изоланидом, строфантином и др.). Исследования проводят как после однократного применения препарата (острый опыт), так и в течение курса лечения.

В остром опыте определяют время наступления, высоту и продолжительность действия препарата в течение су-

ток. При сравнительном изучении препарата в течение курса лечения устанавливают равноэффективные дозы изучаемого препарата и гликозида-эталона, коэффициент выведения (так называемая квота элиминации) и полную дозу действия. О всасываемости препарата из желудочно-кишечного тракта можно судить по различию в терапевтических дозах препарата, вводимого внутрь или внутривенно одному и тому же больному.

Результаты клинического испытания в значительной мере зависят от контингента обследуемых больных и от показателей (клинических, инструментальных), применяемых для оценки терапевтической эффективности препарата.

Вследствие чрезвычайно выраженных различий в чувствительности к препаратам наперстянки охват даже больших групп больных (более 100 в каждой из групп) не всегда обеспечивает получение статистически достоверных результатов. Поэтому целесообразно проводить сравнительное изучение терапевтической эффективности испытуемого препарата с гликозидом-эталоном в течение курса лечения у одного и того же больного путем попеременного назначения этих средств. При таком «шахматном» порядке применения препаратов каждый период лечения новым средством находится как бы в вилке из двух периодов лечения гликозидом-эталоном, а больной является контролем для самого себя.

Для препаратов типа строфантина каждый период лечения может быть ограничен 5—7 днями. Для сравнительной оценки терапевтической эффективности нового препарата группы дигиталиса продолжительность циклических периодов лечения испытуемым препаратом и гликозидом-эталоном (например, дигоксином) должна быть не менее 5—6 недель. В течение этого периода эмпирически подбирается поддерживающая доза для одного из препаратов. Разумеется, необходимо соблюдать основное требование к любому сравнению: «при прочих равных условиях». Например, если больной в период лечения испытуемым гликозидом находился на бессолевой (малосолевой) диете, получал ртутные мочегонные, гипотиазид или пурины, он должен получать их в тех же дозах и соблюдать ту же диету в период лечения гликозидом-эталоном.

Другой важной предпосылкой достижения точных результатов клинического испытания нового сердечного гликозида является тщательный отбор больных.

Наиболее подходят для исследования больные с сердечной недостаточностью IIБ—III степени (по классификации Стражеско—Василенко), нуждающиеся в длительном, чаще всего пожизненном лечении сердечными гликозидами. Даже небольшие колебания в состоянии этих больных легко определяются при обычном клиническом исследовании.

Из-за чрезвычайной близости терапевтической и токсической доз у них очень точно может быть определена максимально переносимая доза препарата. Под этим термином мы подразумеваем дозу сердечного гликозида, которая обеспечивает у данного больного наибольший (не обязательно полный) терапевтический эффект без появления токсических симптомов.

Достоверность результатов обеспечивается также при проведении клинического испытания новых сердечных гликозидов у больных с декомпенсацией сердечной деятельности при наличии мерцания предсердий независимо от степени сердечной недостаточности. Сигналом достижения полной дозы действия гликозидов (полной терапевтической дозы) служит отсутствие выраженного учащения сердечных сокращений при индивидуально дозированном увеличении физической активности (например, медленная ходьба по палате).

Данные инструментального исследования (преимущественно баллистокардиографический и поликардиографический методы) позволяют уточнить начало, высоту и время прекращения действия гликозидов в остром опыте. Наиболее характерными электрокардиографическими признаками дигиталисного действия на миокард являются укорочение электрической систолы, «корытообразное» смещение ниже изоэлектрического уровня сегмента *ST*, уплощение или появление отрицательного зубца *T*. Под влиянием сердечных гликозидов в ряде случаев отмечается положительная динамика баллистокардиограммы и нормализации фаз сердечного цикла, определяемых с помощью поликардиографии. Однако соответствия между выраженностью этих изменений и дозой сердечного гликозида в подавляющем большинстве случаев выявить не удается (М. Е. Слуцкий, 1964; Sarre, Mellinger, 1941, и др.). Отсутствует также строгий параллелизм между инструментальными показателями дигиталисного действия на миокард и терапевтической эффективностью гликозидов в течение курса лечения.

Таким образом, определение полной дозы действия гликозида, а при отсутствии полного терапевтического эффекта — максимально переносимой дозы препарата производится главным образом по клиническим признакам. Правильный подбор больных, как уже указывалось, обеспечивает точность результатов.

При клиническом испытании нового препарата группы наперстянки, представляющего собой смесь различных гликозидов (неочищенных или свободных от балластных веществ), прежде всего следует определить равноэффективные поддерживающие терапевтические дозы при назначении внутрь для испытуемого препарата и гликозида-эталона (дигоксина).

Как видно из табл. 15, поддерживающие терапевтические дозы как лантозида, так и дигоксина, испытанные у 10 больных мужчин, колеблются в довольно широких пределах (для лантозида 25—80 капель, для дигоксина 12—39 капель, т. е. 0,27 — 0,84 мг); однако различие в равноэффективных дозах сравниваемых препаратов у одного и того же больного очень небольшое (отношение доз колеблется от 1,93 до 2,08). В среднем 1 мг дигоксина равноэффективен 92,7 капли лантозида ($M \pm m = 92{,}7 \pm 0{,}1$; $\sigma = \pm 3{,}3$).

Для определения коэффициента выведения (квоты элиминации) гликозида из организма после установления поддерживающей терапевтической дозы препарат временно отменяли. При отсутствии нарастания симптомов сердечной декомпенсации в течение 3 недель после отмены сердечного гликозида больного исключали из числа обследуемых.

У 10 больных исчезновение терапевтического действия препарата после отмены дигоксина отмечено в среднем через 7 суток, а после отмены лантозида — через 6 суток.

Принимая исходный уровень дигоксина в организме за единицу и зная его коэффициент выведения (К=0,15, т. е. 15%), нетрудно рассчитать дозу действия дигоксина к концу 7-х суток по формуле:

$$W_t = W_0 \times p^{t}\text{[1]},$$

где W_0 и W_t — дозы действия гликозида во время 0 и t; p — коэффициент остаточного действия гликозида (равен 1—К).

[1] Закон убывания действия гликозидов по Augsberger (1962).

Таблица 15

Равноэффективные дозы лантозида и дигоксина

Больной	*Возраст больного в годах*	*Диагноз*	*Поддерживающая доза (в каплях)*		*Отношение лантозид / дигоксин*	*Число капель лантозида, которому соответствует 1 мг (45 капель) дигоксина*
			лантозид	*дигоксин*		
А.	46	Ревматический порок митрального клапана с преобладанием стеноза (IIБ)[1]	80	39	2,05	95
Л.	53	Ангиогенный кардиосклероз (IIБ)	60	28	2,14	96
С.	39	Ревматический митральный стеноз (IIБ)	70	33	2,12	95
Т.	28	То же	60	29	2,07	93
К.	63	Гипертоническая болезнь, кардиосклероз (IIБ)	45	22	2,01	90
М.	51	То же	60	28	2,14	96
С.	49	» »	45	23	1,96	88
Ш.	67	Ангиогенный кардиосклероз (III)	25	12	2,08	94
Х.	58	Ангиогенный кардиосклероз (IIБ)	52	27	1,93	87
С.	36	Ревматический митральный стеноз (IIБ)	55	27	2,04	92

[1] Здесь и в табл. 16 в скобках указана степень сердечной недостаточности.

Для дигоксина $W_7=1\times(1-0{,}15)^7=0{,}374$. Это значит, что к концу 7-х суток остаточное действие дигоксина составит 0,374 (т. е. 37,4%) его полной дозы действия. Этот пороговый уровень остаточного действия гликозида, ниже которого у больных исследуемой группы прогрессируют симптомы сердечной декомпенсации, достигается через 6 суток после отмены лантозида, т. е. $W_7=W_6=0{,}374$.

Для лантозида $W_6=1\times p^6=0{,}374$, откуда $\log p=\frac{0{,}374}{6}=0{,}0839$; $p=0{,}8243$. Таким образом, коэффициент остаточного действия лантозида составляет 0,8243 (82,43%), а коэффициент выведения — 0,1757 (17,57%).

При длительном применении гликозида в одной и той же суточной дозе устанавливается динамическое равновесие, при котором ежедневная поддерживающая доза препарата равна потере действия гликозида за сутки. Поддерживающая доза лантозида у обследуемых больных в среднем составляла 55 капель (от 25 до 80 капель), что соответствует 17,57% его полной дозы действия. Следовательно, полная доза действия лантозида при назначении внутрь в среднем равна $\frac{55\times100\%}{17{,}57\%}=312$ капель (от 142 до 454 капель).

Таким образом, клиническое испытание лантозида показало, что по своим «кумулятивным» свойствам препарат занимает промежуточное положение между изоланидом и дигоксином.

При изучении гликозида группы наперстянки, дозированного в миллиграммах, можно получить представление о его биологической активности уже при сравнении равноэффективных суточных доз изучаемого препарата и дигоксина. Например, у больной Т. (табл. 16) равноэффективные поддерживающие дозы ацедоксина (изучаемый препарат) и дигоксина оказались равными соответственно 0,3 и 0,84 мг (применение внутрь). Это значит, что при назначении внутрь ацедоксин (ацетилдигитоксин) в 2,8 раза активнее дигоксина.

Общепризнано, что при внутривенном введении полная доза действия для всех гликозидов наперстянки одинакова и в среднем равна 2 мг (De Graff et al., 1948; Augsberger, 1954; Gillman, Grosse-Brocknoff, 1963, и др.).

Несмотря на резко выраженные индивидуальные отклонения от теоретической «средней» дозы (от 50 до 200%), у одного и того же больного отмечается поразительное

Таблица 16

Равноэффективные поддерживающие дозы дигоксина и ацедоксина при назначении внутрь и другие показатели

Больной	Возраст в годах	Диагноз	Равноэффективные поддерживающие дозы при назначении внутрь в мг		Отношение поддерживающих доз дигоксин: ацедоксин	Поддерживающая доза ацедоксина при внутривенном введении	% всасывания ацедоксина из желудочно-кишечного тракта	Расчетная (по дигоксину) полная доза действия гликозидов при внутривенном введении в мг	Коэффициент выведения ацедоксина в %
			дигоксин	ацедоксин					
Т.	46	Ревматический порок митрального клапана с преобладанием стеноза левого венозного устья (IIБ)	0,84	0,30	2,8	0,25	83,3	2,80	8,9
Б.	39	То же	0,75	0,25	3,0	0,20	80,0	2,47	8,1
С.	38	» »	0,42	0,20	2,6	0,15	75,0	1,40	10,7
Г.	58	Гипертоническая болезнь. Кардиосклероз (IIБ)	0,50	0,20	2,5	0,17	85,0	1,67	10,2
Л.	53	Ангиогенный кардиосклероз (IIБ)	0,75	0,35	2,1	0,26	74,3	2,47	10,5
М.	56	То же	0,62	0,28	2,1	0,22	78,6	2,10	10,5
Н.	65	» »	0,37	0,15	2,5	0,12	80,0	1,23	9,1
		M±m					79,5		9,7
		σ±					3,9		1,0
							1,5		0,8

постоянство полной дозы действия (в миллиграммах) для всех гликозидов наперстянка при их внутривенном введении.

Следовательно, бо́льшая биологическая активность ацедоксина может быть объяснена либо лучшей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта, либо меньшим коэффициентом выведения по сравнению с дигоксином. Всасываемость препарата из желудочно-кишечного тракта можно определить, как уже упоминалось выше, по различию в поддерживающих терапевтических дозах изучаемого гликозида, назначаемого попеременно внутрь или внутривенно. Разумеется, при внутривенном введении следует значительно (в 3—4 раза) уменьшить дозу препарата, осторожно увеличивая ее до получения терапевтического эффекта.

Поддерживающая терапевтическая доза ацедоксина у больного Т. при внутривенном введении оказалась равной 0,25 мг, что соответствует 83,3% терапевтической дозы ацедоксина, принятого внутрь. Это значит, что всасываемость ацедоксина из желудочно-кишечного тракта выше (83,3%), чем дигоксина (по данным литературы, 43—60%; в среднем 50%).

Зная поддерживающую терапевтическую дозу ацедоксина при внутривенном введении (0,25 мг) и рассчитав (по дигоксину) должную полную дозу действия при внутривенном введении, нетрудно определить коэффициент выведения ацедоксина.

Поддерживающая доза дигоксина, принятого больным Т. внутрь, равна 0,84 мг, поэтому при внутривенном введении она должна соответствовать примерно 0,42 мг (всасываемость дигоксина из желудочно-кишечного тракта около 50%).

При коэффициенте выведения дигоксина 15% его расчетная полная доза действия при внутривенном введении (и, следовательно, полная доза ацедоксина) у больного Т. должна быть равна:

$$\frac{0{,}42\ \text{мг} \times 100\ \%}{15\ \%} = 2{,}8\ \text{мг}.$$

Если принять полную дозу действия ацедоксина при внутривенном введении (2,8 мг) за 100, его поддерживающая доза (0,25 мг) составит 8,9% полной дозы действия. Как уже указывалось, при длительном приеме гликозида его поддерживающая терапевтическая доза равна коэффи-

циенту выведения. Значит, коэффициент выведения ацедоксина у больного Т. равен 8,9%.

Всасываемость ацедоксина из желудочно-кишечного тракта колеблется от 74,3 до 85% (М=79,5±1,5%), коэффициент выведения — от 8,1 до 10,7% (М=9,7±0,4%).

Эти результаты совпадают с данными литературы (Kay, 1955; Brill et al., 1956; Sanazaro, 1957; Gold, 1957; Jahrmärker, 1964, и др.), согласно которым всасываемость ацедоксина (ацетилдигитоксина) из желудочно-кишечного тракта в среднем составляет 80%, а коэффициент выведения — 10%.

Таким образом, предлагаемый нами метод клинического испытания новых сердечных гликозидов позволяет при использовании их у небольшого контингента обследуемых получить достоверные сведения относительно наиболее важных свойств изучаемого препарата, от которых зависит его терапевтическая эффективность (процент всасывания, коэффициент выведения и др.).

7 ГЛАВА

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Хотя принципиальной разницы между действием сердечных гликозидов нет и выраженность их лечебного эффекта в основном зависит от дозы, встречаются, однако, больные, хорошо реагирующие только на тот или иной препарат. Бывают случаи, когда не удается перевести больного со строфантина на препараты наперстянки. У 10 из 603 больных, лечившихся в нашей клинике различными кардиоактивными препаратами, эффективным оказался лишь строфантин. Применение препаратов и чистых гликозидов наперстянки у них часто вызывало нежелательные или токсические симптомы еще до появления заметного лечебного действия.

Больной Г., 72 лет. Поступил 19/XII 1969 г. по поводу атеросклеротического кардиосклероза в стадии недостаточности кровообращения IIБ степени и частых приступов сердечной астмы.

Объективно: состояние больного средней тяжести. Одышка. Акроцианоз. Застойные явления в легких. Сердце увеличено влево, тоны приглушены, акцент II тона над аортой. Пульс 110 в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление 140/88 мм рт. ст. Рентгенологически отмечается понижение прозрачности легочных полей, значительное расширение корней легких и небольшое количество жидкости в синусах. Сердце умеренно увеличено влево и кзади за счет левого желудочка, аорта развернута, уплотнена. На ЭКГ от 20/XII: признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка, синусовая тахикардия. Анализы крови и мочи без особенностей.

Начато лечение внутривенными вливаниями строфантина по ½ ампулы (0,25 мг) в сутки. Отмечено значительное улучшение и прекращение приступов сердечной астмы уже на 3-й день лечения при уровне дигитализации 55%. После перехода на лечение поддерживающими дозами дигоксина внутрь (по 2—3 таблетки в день) состояние больного вновь стало хуже: возобновились приступы сердечной астмы, увеличилось количество застойных хрипов, наросла тахикардия. Увеличение дозы дигоксина до 3—4 таблеток в день не привело к желаемым результатам. Состояние больного продолжало ухудшаться: участились приступы удушья, появились периферические отеки, стала прощупываться болезненная

печень. 17/I 1970 г. (уровень дигитализации 150%) зарегистрированы атрио-вентрикулярная блокада II степени и частые правожелудочковые экстрасистолы, в связи с чем дигоксин был отменен. После исчезновения симптомов дигиталисной интоксикации возобновлены внутривенные вливания строфантина, сначала в меньшей дозе (по $^1/_4$ ампулы, т. е. по 0,125 мг в день), а затем по $^1/_2$ ампулы в день с отличным терапевтическим эффектом (уровень дигитализации 80%). Очередная попытка перевести больного на лечение поддерживающими дозами дигоксина внутрь успеха не имела: при уровне дигитализации 110% вновь появились приступы сердечной астмы. Больной опять переведен на лечение строфантином с прежним хорошим эффектом. Выписан 11/II 1970 г. Для сохранения достигнутого терапевтического успеха в амбулаторных условиях оказалось достаточным одного внутривенного вливания 0,25 мг ($^1/_2$ ампулы) строфантина в неделю.

Приведенный пример подтверждает данные экспериментальной фармакологии о том, что строфантин обладает более выраженным положительно инотропным действием на миокард, чем гликозиды наперстянки: в равных дозах (80% средней дигитализирующей дозы) строфантин оказал отличный терапевтический эффект, а дигоксин оказался полностью неэффективным. Увеличение дозы дигоксина привело к появлению атрио-вентрикулярной блокады еще до клинических признаков улучшения сократительной функции миокарда. Можно допустить, что дигоксин лишь увеличил и сделал явным латентное нарушение предсердно-желудочковой проводимости. В то же время кардиотонический эффект строфантина, обладающего менее выраженным угнетением на проведение импульса через узел Ашофа — Тавара и основной ствол пучка Гиса, полностью проявился еще до обнаружения атрио-вентрикулярной блокады.

У 6 из 603 больных с декомпенсацией сердечной деятельности наиболее эффективным оказался коргликон. Применение даже небольших доз строфантина или гликозидов наперстянки сопровождалось появлением у этих больных симптомов интоксикации, а еще большее снижение суточной дозы препаратов не оказывало лечебного действия. Реже встречаются больные, реагирующие только на адонис. Н. Н. Савицкий наблюдал больных, которые реагировали только на препараты морского лука.

Особенности индивидуальной реакции больного на различные сердечные гликозиды не могут служить достаточным основанием к созданию все новых и новых препаратов. В своей монографии Baumgarten (1963) приводит 350 сердечных гликозидов из 40 лекарственных растений 12

семейств. Огромное большинство этих гликозидов в фармакологическом эксперименте оказались достаточно активными. В 1970 г. в аптеках РСФСР имелось более 50 кардиоактивных препаратов из различных лекарственных растений, однако широким спросом пользовались лишь немногие из них. По нашим данным, кроме порошка и сухого концентрата из листьев наперстянки, наиболее часто употреблялись адонизид, концентрат горицвета, кардиовален, лантозид, изоланид и его отечественный аналог целанид, дигоксин, дигитоксин, кордигит, коргликон, строфантин и конваллотоксин. Спрос на другие препараты был несоизмеримо меньше, а многие из них в течение ряда лет лежат «мертвым грузом» на аптечных складах.

В ГДР и ФРГ употребляются лишь пять препаратов наперстянки (с гораздо большим количеством названий, даваемых различными фирмами), два препарата строфантина (строфантин G и строфантин K) и по одному препарату ландыша и морского лука. Небольшое количество препаратов применяется в Англии и США. Из новых лекарственных растений выпускались цимарин, теветин и др., однако эти препараты не пользовались за рубежом спросом.

Неудовлетворительные результаты лечения сердечной декомпенсации чаще всего зависят не от недостаточной эффективности препаратов, а от недостаточного использования их эффективности. Gillmann и Grosse-Brockhoff (1963) пишут: «Часто совершаемая ошибка — менять все новые и новые гликозиды и применять разнообразнейшие комбинации препаратов — может быть устранена только таким путем, что из группы гликозидов с различными темпами действия (имеются в виду группы дигиталиса и строфантина) применяют 1—2 препарата, с действием которых лечащий врач полностью знаком».

Перечислим и дадим краткую характеристику наиболее активных и достаточно изученных препаратов и гликозидов наперстянки, строфантина, горицвета, ландыша и других лекарственных растений.

1. ПРЕПАРАТЫ НАПЕРСТЯНКИ ПУРПУРНОЙ (DIGITALIS PURPUREA L.)

Порошок из листьев наперстянки (Pulvis foliorum Digitalis), выпускается также в таблетках по 0,05 г. Содержит два основных гликозида: дигитоксин и гитоксин. Считавшейся прежде третьим гиталин оказался смесью дигиток-

сина, гитоксина, гиталоксина и ряда других гликозидов, содержащихся в значительно меньших количествах. Количественное соотношение двух основных гликозидов в листьях пурпурной наперстянки — величина непостоянная и колеблется в довольно широких пределах в зависимости от места произрастания, характера почвы, климата и т. д. По Movitt (1946), в листьях пурпурной наперстянки, полученных из разных областей Германии, процентное содержание дигитоксина и гитоксина колеблется в больших пределах. Например, наперстянка из Шварцвальда содержит в 1 кг листьев 0,5 г дигитоксина и 0,2 г гитоксина, а в 1 кг дигиталиса из Тюрингии — 0,005 г дигитоксина и 0,42 г гитоксина. Коэффициент $\frac{\text{дигитоксин}}{\text{гитоксин}}$ в образцах, полученных из разных мест, равен 0,012—2,5.

В порошке из листьев наперстянки суммарная активность гликозидов (50—60 ЛЕД в 1 г) приведена к определенному стандарту титрацией или валоризацией. Однако техника валоризации на лягушке предусматривает парентеральное введение (в лимфатический мешок) препарата и, следовательно, не учитывает столь важный фактор, как всасывание.

Дигитоксин и гитоксин обладают примерно одинаковым действием на сердце, но различной всасываемостью из кишечника и способностью к кумуляции. Дигитоксин всасывается практически полностью даже при портальном застое, гитоксин — плохо и ненадежно; дигитоксин — наиболее сильно кумулирующий препарат, гитоксин кумулирует значительно меньше. Следовательно, можно иметь два препарата порошка наперстянки с одинаковым «титром», но разной активностью при даче больному внутрь. Препарат, содержащий больше дигитоксина, будет значительно активнее того, в котором преобладает гитоксин.

Для большинства больных с сердечной недостаточностью порошок наперстянки еще долго будет основным лекарственным средством. При раннем применении наперстянки в относительно легких случаях декомпенсации достаточно назначения порошка наперстянки в дозе 0,1 г 3 раза в день в 1-е сутки, 0,1 г 2 раза на 2-е сутки с быстрым переходом при достижении нужного эффекта на поддерживающие дозы 0,1—0,15 г в день. В случаях средней тяжести, особенно при тахиаритмической форме мерцания предсердий, начальная дигитализация проводится более энергично: 1-е сутки — по 0,1—0,15 г 3 раза в день; 2-е сутки — по 0,1 —

0,15 г 3 раза в день; 3-и сутки — по 0,1 г 3 раза в день; 4-е сутки — по 0,1 г 2 раза в день.

При этом необходимо ежедневное (даже два раза в день) врачебное наблюдение за больным, чтобы не пропустить возможных токсических явлений. С переходом на поддерживающие дозы возможно более редкое врачебное наблюдение. Больных или их родственников следует обучить определению пульса и в зависимости от частоты сердечных сокращений изменять суточную дозу препарата. Лечение поддерживающими дозами должно продолжаться пожизненно, за исключением больных, у которых удается устранить причину декомпенсации.

Дигитоксин (кардитоксин, дигимерк, дигиталин, Nativelle) выпускается в таблетках по 0,1 мг. Препарат отлично всасывается из желудочно-кишечного тракта (не менее 90% даже при портальном застое) и, следовательно, обладает значительно меньшим местнораздражающим эффектом, чем другие гликозиды с плохой всасываемостью. Это делает излишним выпуск ампулированного дигитоксина для инъекций или применение его в свечах. Вследствие высокой кумуляции (коэффициент суточной элиминации 7%) он длительно задерживается в организме. После однократной дачи меченого дигитоксина следы его удавалось обнаружить на 42-й день. В результате прочной химической связи с сывороточными белками развитие кардиотонического эффекта дигитоксина более медленное, чем у других гликозидов; начальное действие обнаруживается не ранее 2—4 часов, а полное — через 8—10 часов после приема препарата. Дигитоксин урежает число сердечных сокращений в гораздо большей степени, чем все остальные гликозиды.

Благодаря этим свойствам дигитоксин применяется главным образом для длительного лечения внутрь поддерживающими дозами (0,1—0,2 мг в сутки). Он эффективен при всех клинических формах сердечной недостаточности, в особенности у больных с мерцательной аритмией и синусовой тахикардией. В меньшей степени показан при брадисистолической форме мерцания предсердий, а в случаях сердечной недостаточности, осложненной нарушениями проводимости, дигитоксин следует назначать с большой осторожностью.

Эти же свойства дигитоксина — задержка в появлении кардиотонического эффекта и очень медленное выведение препарата из организма — делают его малопригодным для

быстрой начальной дигитализации. В случае передозировки препарата или плохой переносимости симптомы интоксикации исчезают очень медленно. У одной из наблюдавшихся нами больных даже при относительно осторожном дозировании дигитоксина появилась бигеминия, державшаяся после отмены препарата в течение двух недель; одновременно резко ухудшилось состояние больной.

Начальную дигитализацию дигитоксином следует проводить лишь в медленном темпе, очень осторожно. Мы начинаем обычно с 5—6 таблеток в сутки по 0,1 мг, повторяя дозу 2—3 дня по мере необходимости. По достижении эффекта (иногда уже на 2-й день): замедление ритма, положительный диурез, значительное уменьшение одышки, следует немедленно, не позже 10—12 часов, перейти на поддерживающую дозу. В ряде случаев достаточно приема 1 таблетки в сутки или даже через день; иногда приходится давать 2 таблетки в сутки либо чередовать: один день — 1 таблетка, другой — 2 таблетки. Задержка в переходе на поддерживающую дозу на один день может привести к необходимости отменить дигитоксин вообще и долго ждать исчезновения побочных действий. Наблюдать за такими больными должен не только лечащий, но и дежурный врач, чтобы знать в каком состоянии больной будет вечером перед приемом очередной дозы препарата. В лечебных учреждениях, где такое наблюдение обеспечено, описанная методика очень выгодна, однако при двух необходимых условиях: если больной до этого не принимал дигиталиса и если нет явного ревмокардита или тяжелой коронарной недостаточности с очаговыми изменениями в миокарде. В противном случае начальная дигитализация должна проводиться менее кумулирующими препаратами.

К о р д и г и т (гиталин, вrandомиген) — гиталиновая фракция пурпурной наперстянки — представляет собой неоднородную массу гитоксина, гиталоксина, гитоксина, веродоксина, гиторина, дигипрозида, дигипурпурина и других гликозидов; выпускается в таблетках по 0,8 мг. В зависимости от исходного сырья соотношение между основными гликозидами может значительно меняться. Этим, по-видимому, объясняется противоречивое впечатление от применения препарата: в одних случаях он эффективен и прием 2—3 таблеток в день хорошо переносится в течение длительного периода, в других — наступает кумуляция при приеме одной таблетки в день. Его преимущество перед

порошком наперстянки — более точное весовое измерение дозы по сравнению с биологической оценкой.

Как и другие препараты пурпурной наперстянки, кордигит наиболее эффективен в случаях сердечной недостаточности с тахиаритмиями. Мы назначаем кордигит по 2—3 таблетки в 1-й день лечения, уменьшая дозу до двух таблеток уже на 2-й день и (чаще всего) с 3-го дня переходим на поддерживающую дозу: $^1/_2$ — 1 таблетка по 0,8 мг в сутки.

2. ПРЕПАРАТЫ НАПЕРСТЯНКИ ШЕРСТИСТОЙ (DIGITALIS LANATA)

В шерстистой наперстянке гликозиды связаны не только с молекулой глюкозы (как генуинные гликозиды пурпурной наперстянки), но и с ацетиловым радикалом, придающим им новые свойства. Ацетилированные гликозиды быстрее действуют и значительно меньше кумулируют.

Лантозид (дигиланид, пандигаль) — суммарный гликозид шерстистой наперстянки новогаленового типа. Содержит дигиланид A (связанный сахаром ацетилдигитоксин), дигиланид B (связанный сахаром ацетилгитоксин) и дигиланид C, не имеющий аналога в пурпурной наперстянке и представляющий собой сочетание сахара с ацетилдигоксином.

Выпускается в стеклянных флаконах по 15 мл. В 1 мл лантозида содержится 9—12 ЛЕД. По активности, выраженной в ЛЕД, 25 капель лантозида соответствуют 0,1 г порошка наперстянки.

Существенным преимуществом лантозида является большее постоянство состава, чем у пурпурной наперстянки, а следовательно, и бóльшая точность дозирования препарата. По данным зарубежной литературы, соотношение гликозидов шерстистой наперстянки дигиланида A, дигиланида B и дигиланида C довольно постоянно и равно 45:15:40. Больным с декомпенсацией сердечной деятельности, не требующим неотложной терапии, лантозид назначают внутрь по 20 капель 3 раза в день до получения отчетливого терапевтического эффекта (чаще всего на 5—6-й день лечения) с переходом на поддерживающие дозы по 10—15 капель 2—3 раза в сутки. При необходимости более быстрой дигитализации лантозид назначают по 30—35 капель 3 раза в день в течение 1—2 суток с уменьшением дозы до 20 капель 3 раза в день не позже 3-х суток и

переходом на поддерживающие дозы не позже 4-х суток. Прием внутрь сравнительно больших доз лантозида может вызвать диспепсические явления, поэтому суточную дозу препарата делят на 2—3 приема и принимают после еды. Его можно назначать и ректально в виде лекарственных клизм, но доза должна быть увеличена в $1^1/_2$ раза, так как всасываемость препарата из прямой кишки хуже.

Изоланид — чистый лантозид С. Целанид, дигиланид С, цедиланид — все это синонимы изоланида. При даче внутрь он всасывается на 15—30% (до 40%). Коэффициент суточной потери действия (20—25%) больше, чем у других гликозидов шерстистой и пурпурной наперстянки.

Таблетки содержат 0,25 мг, а одна ампула — 0,4 мг. Выпускается также во флаконах по 10 мл: 10 капель изоланида равны примерно 1 таблетке в 0,25 мг.

Преимуществом изоланида является быстрота действия. При внутривенном введении действие его мало отличается от действия строфантина. При даче внутрь скорость наступления эффекта зависит от дозы и условий всасываемости и может быть замедленной при застойных явлениях в желудочно-кишечном тракте.

При необходимости срочной и энергичной дигитализации (острая или тяжелая сердечная декомпенсация, осложненная выраженной синусовой тахикардией или тахиаритмией) изоланид рекомендуется вводить внутривенно; тогда он оказывает эффект, аналогичный действию препаратов типа строфантина, но с более отчетливым влиянием на частоту сердечных сокращений. При этом, однако, приходится учитывать более выраженный, чем у строфантина, кумулятивный эффект. Начальная доза составляет 0,8 мг (2 ампулы), затем каждые 2—3 часа по 1 ампуле изоланида до получения терапевтического эффекта либо до появления симптомов непереносимости препарата.

Метод «быстрой дигитализации» может быть проведен в клинических условиях лишь при тщательном наблюдении за больным, так как побочные действия могут появиться вечером или ночью. Очень важно уловить их появление и тут же изменить дозу. Этот метод применим только в случаях, если сердечная недостаточность наступила бесспорно в результате перегрузки, если исключен активный ревмокардит или тяжелая коронарная недостаточность, если больной в течение ближайших двух недель на-

верное не получал препаратов наперстянки и в ближайшие 4—5 дней — препаратов типа строфантина[1].

Прием изоланида внутрь при такой практике быстрой дигитализации мы нашли менее подходящим вследствие плохой всасываемости и необходимости давать в день до 14—16 таблеток (!).

Более безопасным является метод «умеренно быстрой дигитализации», при котором полная дигитализирующая доза накапливается на 3-й день; в течение первых двух дней можно следить за реакцией сердца на относительно умеренные дозы. При среднем темпе дигитализации больной в течение двух (иногда трех) суток получает внутривенно по 0,8 мг изоланида (по 4 мл 0,02% раствора) или по 2 мг (8 таблеток) в день.

Этот способ дигитализации применяется в менее тяжелых случаях сердечной недостаточности и при угрозе нарастания ее тяжести при тахиаритмической форме мерцания предсердий, пароксизмальной тахикардии или трепетании предсердий с частым ритмом желудочковых сокращений.

Наконец, в случаях, когда приходится особенно опасаться неожиданных токсических проявлений при относительно небольших дозах, начальная дигитализация производится только путем назначения изоланида внутрь: суточная доза не должна превышать 1 мг (по 1 таблетке 4 раза в день). При этом для достижения полного терапевтического уровня требуется значительный срок — около двух недель, зато постепенное наращивание эффективной дозы позволяет остановиться на любом уровне накопления гликозида в организме, если лечебный эффект уже достаточен или начинают проявляться симптомы интоксикации.

Д и г о к с и н (ланикор, ланозин) — это тот же лантозид С (изоланид), у которого отняты ацетиловый радикал и молекула глюкозы. Выпускается в таблетках по 0,25 мг и в ампулах по 0,5 мг (2 мл 0,025% раствора).

При приеме внутрь всасывается значительно лучше изоланида (от 50 до 70%). По быстроте наступления эффекта приближается к изоланиду, отличаясь от него большей кумуляцией (коэффициент суточной потери действия

---

[1] Указанные дозы изоланида могут быть значительно снижены при одновременной даче внутрь небольших доз индерала — по 10 мг (1/4 таблетки) 2—3 раза в день.

15—20%) и более выраженным брадикардическим действием.

Благодаря лучшей всасываемости дигоксин более пригоден, чем изоланид, для умеренно быстрой пероральной дигитализации. В случаях, когда желательно как можно скорее добиться оптимального числа желудочковых сокращений (мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий), мы назначаем в 1-й день 5 таблеток (по 0,25 мг), на 2-й день — 5 таблеток и на 3-й день 3—4 таблетки.

Каждый день приходится определять дозу в зависимости от частоты пульса, дыхания и диуреза. Если терапевтический эффект очень мал или отсутствует, нужно повторить ту же дозу. Если результат есть, но недостаточен, следует постепенно уменьшить дозу. Перед приемом каждой дозы больного осматривает врач, при необходимости делают ЭКГ. По достижении нужного эффекта переходят на поддерживающую дозу: 2 таблетки по 0,25 мг. Иногда это возможно уже на 2-й или 3-й день лечения. Следует попытаться ограничиться одной таблеткой в сутки.

В течение 1—$1^1/_2$ недель обычно удается подобрать нужную для больного поддерживающую дозу дигоксина с тем, чтобы он длительное время принимал ее дома. Благодаря меньшей кумуляции дигоксин менее опасен, чем дигитоксин, и более удобен при лечении на дому.

Дигоксин часто оказывается эффективным у больных, устойчивых к действию изоланида или плохо переносящих его.

А ц е д о к с и н (ациланид, ацетилдигитоксин) — гликозид, получаемый из дигиланида А путем энзиматического гидролиза и отщепления молекулы глюкозы. Это тот же дигитоксин, но имеющий ацетиловый радикал.

Выпускается в таблетках и ампулах по 0,2 мг. При приеме внутрь всасывается лучше всех лантогликозидов (по нашим данным, 80%), но хуже дигитоксина. По быстроте наступления действия и урежению числа сердечных сокращений ацедоксин мало отличается от дигитоксина, выгодно отличаясь от него меньшей кумуляцией (коэффициент суточной элиминации 10%). Брадикардическое действие введенного перорально ацедоксина выражено в гораздо большей степени, чем у дигоксина.

Подобно дигитоксину и порошку наперстянки, ацедоксин применяется чаще всего в случае длительного лечения поддерживающими дозами после восстановления компенсации сердечной деятельности гликозидами короткого дей-

ствия. Средняя поддерживающая доза ацедоксина 0,2 мг (1 таблетка). В ряде случаев достаточно приема 1 таблетки через день, в других поддерживающая доза должна быть увеличена до $1^1/_2$ таблеток в сутки) по четным дням — 2 таблетки, по нечетным — 1 таблетка).

При необходимости относительно быстрой дигитализации у больных с декомпенсацией сердечной деятельности с мерцательной тахиаритмией или трепетанием предсердий, с частыми желудочковыми сокращениями мы назначаем внутрь 3—4 таблетки ацедоксина в первые два дня. Для большинства больных эта доза оказывается эффективной, значительно реже приходится и на 3-й день лечения добавить 2—3 таблетки ацедоксина. После получения отчетливого терапевтического эффекта следует немедленно перейти на поддерживающие дозы.

3. ПРЕПАРАТЫ СТРОФАНТА

Строфантин. В зависимости от растения, из семян которого получают строфантин (Strophantus Kombe или Strophantus gratus), различают к-строфантин (комбетин, к-строфантозид) и g-строфантин (уабаин, g-строфантозид). Количественные параметры строфантина, приведенные в главе IV, относятся к g-строфантину. К-строфантин, применяемый в нашей стране, несколько менее активен и имеет больший процент элиминации, но по своим лечебным свойствам мало отличается от g-строфантина. По данным нашей клиники (М. Е. Слуцкий), полная доза действия к-строфантина при внутривенном введении равна 0,8—0,9 мг, а коэффициент суточной элиминации — около 50%.

При внутривенном введении любого вида строфантина действие наступает очень быстро — через 5—10 минут, достигает максимума через 40 минут — 1 час и начинает убывать через 2—3 часа. Предположение, что строфантин вообще не кумулирует, оказалось неверным. Правильнее сказать, что он отличается малой кумуляцией. Тем не менее она существует и считаться с ней необходимо, особенно при длительном применении препарата. Широко распространенное мнение о том, что строфантин в отличие от препаратов наперстянки не влияет на частоту и силу приступов стенокардии, не совсем соответствует истине: коронарные жалобы возможны при применении строфантина, но их может не быть при лечении дигиталисом. Ваготоническое действие строфантина выражено, по-видимому,

меньше, чем у гликозидов наперстянки. Точно так же меньше влияние на синусовый автоматизм и проводимость. Эти свойства позволяют с успехом использовать строфантин для лечения декомпенсированных больных с синусовой брадикардией или брадисистолической формой мерцания предсердий. Эти же свойства строфантина становятся его недостатками при синусовой тахикардии и тахисистолической форме мерцания предсердий. При лечении строфантином довольно быстро уменьшаются одышка и отеки, но ритм сердца выравнивается далеко не так хорошо, как это наблюдается при даче препаратов наперстянки.

Этот недостаток сравнительно легко устраним при одновременном назначении индерала. Прием внутрь 20—30 мг индерала (по $^1/_4$ таблетки 2—3 раза в день), не снижая отличного кардиотонического эффекта строфантина, в большинстве случаев приводит к оптимальному урежению числа сердечных сокращений.

Еще один недостаток строфантина, который затрудняет лечение этим препаратом, — резкое нарастание высоты действия. Примерно через час наступает максимум действия — пик подъема, а затем действие довольно круто снижается и к концу суток остаются лишь его следы. Вследствие острого нарастания действия встречается немало случаев появления токсических симптомов на вершине действия, причем терапевтический уровень в течение следующих часов может оказаться недостаточным. Нередко через $^1/_2$—$1^1/_2$ часа после внутривенного вливания даже средней поддерживающей дозы строфантина (0,25 мг, т.е. 0,5 мл 0,05% раствора) можно отметить появление экстрасистол, короткие периоды бигеминии. Они могут быть очень непродолжительными и быстро исчезнуть, но даже кратковременные нарушения ритма — сигнал опасности увеличения **разовой дозы.** Чтобы избежать катастрофических последствий в период наибольшего действия строфантина, при необходимости увеличения **суточной дозы** ее приходится дробить на две, а в особо ответственных случаях (инфаркт миокарда) — на три—четыре инъекции или перейти на внутримышечное введение.

Внутримышечные инъекции строфантина очень болезненны, поэтому в случае необходимости такого метода введения лучше создать «депо» новокаина. Предварительно вводят 5 мл 2% раствора новокаина, а затем, не вынимая иглы, строфантин. При внутримышечном введении его эф-

фективность снижается примерно в $^1/_2$ раза, а при анасарке — в еще большей степени.

Строфантин — одно из лучших, а может быть, и самое лучшее средство в наиболее тяжелых и острых случаях сердечной недостаточности, нередко спасающее от смерти больных с сердечной астмой или отеком легких. В неотложных случаях при неэффективности внутривенного вливания 0,25 мг строфантина ($^1/_2$ ампулы) следует в течение каждых 1—$1^1/_2$ часов дополнительно вводить по 0,125 мг ($^1/_4$ ампулы) препарата до получения терапевтического эффекта. Такая быстрая дигитализация (в течение суток) производится при постоянном врачебном, а при возможности и электрокардиографическом контроле перед очередным вливанием строфантина. При появлении признаков непереносимости препарат немедленно отменяется. В менее острых и тяжелых случаях сердечной недостаточности полный терапевтический эффект достигается на 3—4-й день лечения. Для этого ежедневно внутривенно вводят по 0,25 мг, т. е. $^1/_2$ ампулы строфантина (иногда в первый день вечером дополнительно $^1/_4$—$^1/_2$ ампулы). В ряде случаев можно ограничиться вливанием $^1/_4$ ампулы в сутки, но при этом варианте дозирования можно добиться бесспорно эффективной, но далеко не полной дозы лишь на 6—7-й день лечения.

Выпуск строфантина в ампулах по 1 мл 0,05% раствора нельзя признать целесообразным. Наиболее часто употребляется доза 0,25 мг, т. е. $^1/_2$ ампулы, другая половина не используется и выбрасывается.

Настойка строфанта — прозрачная жидкость, очень горькая. Содержит в 1 мл 200 ЛЕД. Выпускается в склянках по 10 мл.

Назначение строфанта внутрь не оправдано, так как даже в оптимальных условиях всасывание его не превышает 3—5%, а попытки лечения строфантом per os в комбинации с усиливающими всасывание веществами пока не увенчались успехом. Желудочный сок разрушает строфантин.

Более действенно перлингвальное введение строфанта. Прием под язык настойки строфанта с нитроглицерином и ментолом (Tinctura Strophanthi 6,0 + Sol. Nitroglycerini 1% 0,5 мл + Menthol 0,4; по 7 капель на мякише хлеба) в ряде случаев дает эффект, хотя и небольшой. Количество приемов должно быть большим (6—7 раз в день). Так как усваивается не более 5%, то при перлингвальном приеме

в сутки 50 капель настойки строфанта больной получает менее 0,25 мг строфантина. Иногда этого бывает достаточно, если еще нет выраженной декомпенсации, но уже есть небольшая одышка и тахикардия. Однако при таком методе введения часто возникает глоссит, появляются боли в кишечнике и понос.

4. ПРЕПАРАТЫ ЛАНДЫША МАЙСКОГО (CONVALLARIA MAJALIS)

Основные гликозиды ландыша — конваллотоксин и конваллазид, биологически очень активные, но отличающиеся малой стойкостью. Из-за плохого всасывания применение ландыша внутрь в виде спиртовой настойки или водного настоя (0,6 г на 180 мл) малоэффективно, а увеличение дозы этих препаратов невозможно вследствие раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт (понос, тошнота, рвота). Однако при внутривенном введении препараты ландыша (коргликон, конваллотоксин) оказывают быстрое и сильное влияние на сердечную деятельность.

Коргликон — препарат, представляющий собой сумму гликозидов ландыша после устранения балластных веществ. Существует мнение, что он действует «мягче» строфантина. Правильнее будет сказать, что он слабее строфантина. Целая ампула коргликона (1 мл 0,06% раствора, т. е. 0,6 мг) соответствует по активности всего лишь 0,2 мг строфантина, а действие его значительно короче. Для поддержания терапевтического уровня коргликон приходится вводить не менее двух раз в день, так как он не кумулирует. Через 6—8 часов действие его кончается, и у больного могут появиться или увеличиться симптомы сердечной недостаточности. Поэтому при лечении коргликоном выражены меньше не только побочные действия, но и терапевтический эффект.

Некоторые декомпенсированные больные с почечной недостаточностью или функциональной неполноценностью печени переносят коргликон лучше строфантина. Объяснить это можно, видимо, следующим образом. При уменьшении разрушения коргликона в печени или выделения его с мочой однократного внутривенного вливания препарата бывает достаточно для сохранения терапевтического уровня в течение суток, но недостаточно для достижения токсической зоны действия при длительном применении.

При этих же условиях (уменьшение элиминации) введение равноэффективной дозы строфантина в течение нескольких дней может вызвать интоксикацию. Коргликон предпочтительнее строфантина также у больных, получавших ранее препараты наперстянки, особенно в случаях, если уровень предшествовавшей дигитализации неизвестен. Симптомы интоксикации, появившиеся после вливания коргликона, исчезают быстрее, чем после введения строфантина.

Конваллотоксин — кристаллический гликозид, близкий по своей химической структуре к строфантину к. Состоит из того же, что у строфантина, агликона — строфантидина, но в качестве сахаристого компонента содержит рамнозу. Это самый сильный из всех известных гликозидов: он в $1^1/_2$ раза активнее строфантина. После трехлетних испытаний в нашей клинике мы убедились в его высокой терапевтической эффективности. Результаты лечения больных с недостаточностью кровообращения конваллотоксином были ничуть не хуже, чем при лечении строфантином. В двух случаях, когда строфантин неизменно давал побочные действия, при переходе на конваллотоксин удалось устранить их. В ампуле содержится 0,3 мг (1 мл 0,03% раствора) конваллотоксина. Его высшая суточная доза при внутривенном введении 0,45 мг, в особенно тяжелых случаях — до 0,6 мг.

5. ПРЕПАРАТЫ ГОРИЦВЕТА ВЕСЕННЕГО (ADONIS VERNALIS)

Действующим началом адониса являются гликозиды, основные из которых цимарин и адонитоксин.

Настой из травы адониса (Infusum Herbae Adonidis vernalis) — излюбленное сердечное средство поликлинических врачей, так как он безобиден и как будто не кумулирует. К сожалению, адонис чаще назначают не сердечным больным, а больным эпилепсией в виде микстуры по Бехтереву. Обычные прописи настоя адониса: 4 г на 200 мл воды или 6 г на 200 мл воды и очень редко 10 г на 200 мл; принимать по столовой ложке 3 раза в день. Следовательно, больной получает 1—1,5 г, максимально 2 г адониса в день при высшей дозе (суточной) по фармакопее 10 г.

Адонису, несомненно, свойствен дигиталисоподобный эффект. Мы наблюдали замедление проводимости и бигеминию, вызванные адонисом. Но так как он в терапевти-

ческих дозах не кумулирует, отмена его на следующий день избавляет больного от побочных действий. Токсический эффект менее опасен, чем при наперстянке, и проявляется лишь при достаточно большой дозе — не меньше 4—6 г в день. Для достижения терапевтического эффекта приходится чаще всего назначать 3, 4, 6 и даже 8 г адониса в день.

В таких дозах адонис не удается дать в виде обычного аптечного настоя, так как при этом часто бывает понос, вызываемый не только адонисом, хотя это ему и свойственно, но главным образом разложившимся настоем. Настой адониса разлагается очень быстро (очевидно, в нем совсем нет фитонцидов), особенно летом, когда он годен лишь в течение одного дня. Поэтому очень удобен рецепт, употреблявшийся в свое время Ф. Г. Яновским. Адонис выписывают в виде травы, расфасованной на дневной прием (по 2—4 г). Содержимое пакетика заваривает стаканом кипятка сам больной (лучше с вечера). В течение следующего дня весь приготовленный настой необходимо выпить.

Адонис обладает седативным и мочегонным действием. Рекомендуется для продолжительного лечения в амбулаторных условиях. Мы наблюдаем больных, принимающих адонис годами без перерыва. Большинство из них переносят его хорошо.

Адонизид — водный раствор гликозидов адониса, максимально очищенный от балластных веществ; наиболее часто используется в поликлинической практике. Аптеками Российской Федерации лишь за 1970 г. было израсходовано 7 тонн (!) адонизида. К сожалению, применение его как сердечного средства малоэффективно. Простой расчет показывает, что 1 мл адонизида (32 капли) соответствует по биологической активности 0,5 г травы адониса. Следовательно, высшая суточная доза по фармакопее — 60 капель — равноценна 1 г адониса в сутки. Это явно недостаточно. Для того чтобы его прием был эффективен, нужно принимать адонизид по 40 капель 3 раза в день, т. е. в 2 раза больше того, что разрешено фармакопеей.

6. ПРЕПАРАТЫ ОЛЕАНДРА (NERIUM OLEANDR)

Нериолин — кристаллический олеандрин — основной кардиоактивный гликозид, содержится в листьях олеандра. Выпускается для медицинского применения в виде

0,02% раствора в каплях и в таблетках по 0,1 мг. Выгодно отличается тем, что дозируется в весовых единицах, а не в ЛЕД. По своему действию 0,1 мг (1 таблетка или 20—25 капель) нериолина соответствует примерно 0,05 г порошка наперстянки. Он действует быстро, кумулирует очень мало и потому удобен в поликлинической практике. Для получения быстрого эффекта можно дать в 1-й день 0,6 мг (по 2 таблетки 3 раза) с переходом на поддерживающую дозу — 0,2 мг. Неприятное побочное действие — раздражение слизистой оболочки желудка — особенно свойственно таблеткам, поэтому лучше их принимать после еды. Капли переносятся лучше.

7. ПРЕПАРАТЫ ЛУКА МОРСКОГО (BULBUS SCILLAE)

Отличаются по химической структуре от других сердечных гликозидов тем, что содержат в аглюконе шестичленное кольцо. Их действие на сердце выражено в значительно меньшей степени, чем гликозидов наперстянки. По способности к кумуляции они располагаются между изоланидом и строфантином. Отличительной особенностью препаратов морского лука, согласно широко распространенному мнению, является выраженное мочегонное действие (к сожалению, наш опыт не позволяет это подтвердить).

Просциллярилин А (талузин, карадрин) — чистый гликозид морского лука. Выпускается в драже по 0,25 и 0,5 мг. Для быстрой дигитализации (в течение суток) препарат назначают внутрь по 0,5 мг 3 раза в день. При приеме меньших доз (0,25 мг 4 раза в день) терапевтический эффект достигается на 4—5-е сутки, затем переходят на поддерживающую дозу — 0,25 мг 3 раза в день.

8. ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Лечащих врачей обычно интересует, какой из перечисленных выше кардиотонических препаратов самый лучший. Мы ответили бы на этот вопрос так: лучшим является тот сердечный гликозид, свойства которого (и положительные, и отрицательные) хорошо известны врачу и которым врач может оперировать достаточно осторожно, но и без излишней боязни. Это, однако, не означает, что все виды сердечной недостаточности можно лечить одним и тем же препаратом. Большое разнообразие клинических форм сердечной недостаточности и индивидуальная реак-

тивность, с одной стороны, различные терапевтические свойства сердечных гликозидов — с другой, должны учитываться при выборе препарата.

В случаях острой сердечной недостаточности препаратом выбора является строфантин или другие препараты со строфантиноподобным действием (конваллотоксин, коргликон), а при ее сочетании с выраженной синусовой тахикардией или мерцательной тахиаритмией — внутривенные вливания изоланида. В менее острых случаях сердечной недостаточности, но при выраженной тахикардии лучше всего назначать внутрь ацедоксин или дигитоксин.

Поддерживающая терапия препаратами наперстянки (порошок из листьев наперстянки, дигоксин, ацедоксин), кроме случаев с выраженной тахикардией, показана больным с митральным или аортальным стенозом: при редком ритме происходит более полное опорожнение полостей сердца.

У декомпенсированных больных с аортальной недостаточностью замедление частоты сердечных сокращений нежелательно: при более длинной диастоле увеличивается количество крови, возвращающейся из аорты в левый желудочек, и экономичность его работы резко снижается. В этих случаях, а также при выраженной синусовой брадикардии, брадисистолическом мерцании предсердий или нарушениях проводимости предпочитают препараты с небольшим ваготоническим эффектом: нериолин, адонис, препараты морского лука. При недостаточно выраженном терапевтическом действии этих препаратов или при появлении признаков раздражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос) назначают строфантин, коргликон или конваллотоксин.

Парентеральная поддерживающая терапия строфантином в течение длительного времени — более сложная проблема, чем начальная дигитализация строфантином в стационаре. Все же в большинстве случаев, где она необходима, проведение ее может быть осуществлено даже в поликлинических условиях. Количество внутривенных вливаний строфантина сокращается до одного—двух в неделю, а в интервалах между инъекциями больной получает внутрь адонис (в виде чая), нериолин или под язык настойку строфанта.

Если выбранный для лечения препарат оказался недостаточно эффективным даже в оптимальных дозах, следует заменить его другим. Как уже говорилось, для успе-

шного лечения вполне достаточно иметь небольшое количество гликозидов (по одному — два из каждой группы). Остальное зависит от опыта и искусства врача. Применяя достаточно смелую, не шаблонную тактику, можно добиться не только лучших результатов, но и более быстрого эффекта в неотложных случаях сердечной недостаточности.

Несмотря на выдающиеся достижения фармацевтической промышленности в создании мощных оральных диуретиков, сердечные гликозиды продолжают занимать ведущее место в лечении недостаточности кровообращения. Актуальны в наши дни слова Наунина, писавшего более полувека назад, что он «не хотел бы быть врачом, если бы не существовало дигиталиса» (цит. по А. М. Сигал).

Успех гликозидной терапии зависит прежде всего от знания врачом фармакологических свойств препарата, рациональной дозировки его в зависимости от остроты и тяжести сердечной недостаточности, от индивидуальных особенностей клинической картины заболевания, а также учета целого ряда факторов, изменяющих чувствительность и реактивность миокарда к сердечным гликозидам. В неопытных руках дигиталис может принести больше вреда, чем пользы. «Дигиталис в руках терапевта, то же, что скальпель в руках хирурга», — справедливо заметил известный немецкий кардиолог Edens. Для исцеления от недуга скальпель должен быть острым, но острым скальпелем проще нанести и непоправимый ущерб больному. Не этим ли объясняется широко практикуемое поликлиническими врачами назначение больным с явными симптомами сердечной недостаточности таких «сердечных» средств, как кордиамин или валокордин? Чем, например, объяснить, что даже при угрожающе нарастающей недостаточности кровообращения заведующие поликлиниками запрещают врачам в домашних условиях использовать мощный кардиотонический эффект внутривенных вливаний строфантина или коргликона, а участковые врачи в подобных случаях ограничиваются назначением внутрь адонизида или настойки строфанта (также внутрь!) — препаратов, плохо всасывающихся из желудочно-кишечного тракта и, следовательно, малоэффективных? Ответ однозначен: боясь вызвать интоксикацию сердечными гликозидами, врачи лишают больного эффективного кардиотонического средства. Следует иметь в виду, что, отказываясь от назначения сердечных гликозидов, мы наносим больному не меньший вред, чем при передозировке.

Не менее серьезной врачебной ошибкой является так называемое курсовое лечение сердечными гликозидами по определенной схеме, с постепенным наращиванием и последующим снижением дозы препарата, а также с обязательными перерывами между курсами лечения.

Недавно мы получили письмо от больного С., лечившегося в нашей клинике в октябре—ноябре 1970 г. по поводу ревматического порока митрального клапана в стадии недостаточности кровообращения IIБ степени. В течение года после выписки из клиники на фоне непрерывного лечения поддерживающими дозами лантозида (по 20 капель 2 раза в сутки) чувствовал себя вполне удовлетворительно, продолжал работать. Оказавшись по делам службы в областном центре, решил «проверить состояние своего здоровья». Врач областной консультативной поликлиники, куда обратился больной, потребовал немедленного прекращения приема лантозида, объяснив ему, что столь длительный прием препарата (больной принимал лантозид непрерывно в течение 11 месяцев) может «привести к отравлению сердца». Возобновить лечение лантозидом врач-консультант советовал не ранее чем через месяц по следующей схеме: в течение двух недель принимать лантозид в возрастающих дозах от 1 до 14 капель, а в следующие две недели — в убывающих дозах от 14 до 1 капли, уменьшая дозу препарата на одну каплю в сутки. После такого курса лечения следует сделать перерыв на месяц. Повторные попытки больного С. сделать месячный перерыв в лечении приводили, однако, к усилению одышки, сердцебиения и нарастанию слабости. Он снова «вынужден был перейти на постоянный прием лантозида» в дозах, рекомендованных при выписке из клиники, потому что только тогда чувствовал себя хорошо и мог работать. В своем письме больной тревожится, не «испортит» ли он «окончательно свое сердце, принимая лантозид без перерыва».

Лечение сердечными гликозидами по своей сути является заместительной терапией. С полным основанием дигиталис называют «инсулином сердечных больных», «костылем, на который опирается декомпенсированное сердце». За исключением тех случаев, когда сердечная недостаточность была обусловлена внезапным физическим перенапряжением или инфекционным миокардитом, случаев, когда помогает противовоспалительное лечение, либо просто смена режима, у большинства больных после прекращения приема сердечных гликозидов декомпенсация возобновляется. Назначая дигиталис курсами и в недостаточных дозах, врачи часто способствуют рецидивам недостаточности кровообращения, лишают человека возможности творчески трудиться, превращают его в инвалида. Никому не приходит в голову рекомендовать безногому инвалиду «курсовое» пользование костылями или ношение протезов. Поддерживающее лечение дигиталисом, являю-

щегося своего рода таким «костылем» для недостаточного миокарда, также должно быть непрерывным, чаще всего пожизненным.

Если лишение больного с недостаточностью кровобращения необходимого ему сердечного гликозида является серьезной ошибкой, не менее важной врачебной ошибкой следует считать назначение препаратов наперстянки без показаний. Чаще всего речь идет о больных с синусовой тахикардией, являющейся не одним из симптомов сердечной недостаточности, а результатом нейро-эндокринных нарушений (тиреотоксикоз, диэнцефальный синдром, нейро-циркуляторная дистония), гипоксии (эмфизема легких, хронические бронхиты, диффузные пневмосклерозы, пневмоторакс) или инфекционных заболеваний, протекающих с высокой лихорадкой. В стремлении во чтобы то ни стало уредить число сердечных сокращений врач увеличивает дозу препарата наперстянки до тех пор, пока не появятся явные признаки дигиталисной интоксикации.

Довольно частой причиной неправильного дозирования сердечных гликозидов при пероральном применении является незнание врачом таких важных количественных параметров, как всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта и коэффициент его суточной элиминации из организма. Для такого врача таблетка — это доза. Когда во время нашей консультации на дому мы диагностировали у больного дигиталисную интоксикацию, лечащий врач был крайне изумлен: ведь он придерживался дозы препарата, рекомендованной больному при выписке из клиники. Он только заменил изоланид, которого не оказалось в аптеке, на дигоксин.

С другой стороны, отличное знание фармакологических свойств конкретного сердечного гликозида и строгое соблюдение схем и расчетов при замене одного препарата другим не избавляют врача от необходимости тщательного клинического контроля за эффективностью гликозидной терапии. Лечение препаратами наперстянки — это клинический эксперимент. Чтобы сохранить «резервы» сердца, уменьшить число декомпенсаций, дать возможность больному человеку заниматься любимым трудом, надо упорно и кропотливо подбирать нужную дозу наиболее подходящего в каждом отдельном случае сердечного гликозида.

ЛИТЕРАТУРА

Абдулаев Д. М. О применении наперстянки при грудной жабе. Тер. арх., 1928, 1, 43.

Абдулаев Д. М. К вопросу о действии наперстянки на коронарные сосуды изолированного человеческого сердца. Тер. арх., 1928, 1, 31.

Абдулаев Д. М. Вопросы кардиологии. Баку, 1961.

Боткин С. П. Клинические лекции. Т. 2. М., 1950.

Бубнов Н. А. О физиологическом и терапевтическом действии растения Adonis vernalis на кровообращение. Дисс. СПб., 1880.

Василенко В. Х. Вопросы терапии необратимой недостаточности сердца. В кн.: Профилактика и лечение коронарной и сердечной недостаточности. Л., 1967, с. 23.

Веселова Е. А. Влияние сердечных гликозидов на коронарное кровообращение и поглощение сердцем кислорода при экспериментальном инфаркте. Бюлл. экспер. биол., 1963, 55, 10, 57.

Вотчал Б. Е. Периферическое кровообращение, его изменения при некоторых патологических состояниях под влиянием терапевтических агентов, а также новые пути его изучения. Дисс. докт. М., 1941.

Вотчал Б. Е. Вопросы тактики лечения наперстянкой. Клин. мед., 1961, 8, 6.

Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.

Вотчал Б. Е., Слуцкий М. Е. Некоторые спорные проблемы терапии сердечными гликозидами. Тер. арх., 1967, 39, 7, 7.

Гацура В. В. Влияние строфантина и эризида на сердечно-сосудистую систему собак с экспериментальной недостаточностью венечного кровообращения. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 28.

Гиляревский С. А. Длительное непрерывное лечение дигиталисом. Тер. арх., 1930, 6, 625.

Говоров В. П., Шадевский М. Ф. Влияние сердечных гликозидов на содержание электролитов в некоторых органах животных. В кн.: Научные труды Омск. мед. института. 1965, № 67, с. 3.

Егоров Б. А. О непрерывном лечении дигиталисом в продолжение нескольких месяцев и лет. Клин. мед., 1932, 10, 13—16, 632.

Заславская Р. М. К функциональной диагностике кровообращения и терапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (клинико-экспериментальные материалы). Автореф. дисс. М., 1966.

Зеленин В. Ф. Изменение ЭКГ под влиянием фармакологических средств группы дигиталиса. М., 1911.

Зимницкий С. С. Лекции по сердечным болезням. В. I. Казань, 1923.

Кирса-Хадад М. М., Виноградов А. В. Клиническая оценка различных методов дигитализации. В кн.: Лечебное применение сердечных гликозидов (Материалы венгеро-советской конференции). М., 1970, с. 15.

Клыков Н. В. Применение унитиола для снятия токсического действия сердечных гликозидов. В кн.: Физиология и патология сердечно-сосудистой системы. М., 1965, с. 4.

Лакоза Г. Н. Влияние олиторизида и дигиланида С на коронарное кровообращение и потребление мышцей сердца кислорода. Фармакол. и токсикол., 1963, 5, 589.

Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии. Л., 1936.

Левитский А. И. О патогистологических изменениях сердца при отравлениях животных (кроликов, собак и кошек) препаратами наперстянки. Дисс. СПб., 1904.

Лукомский П. Е., Меерсон Ф. З., Соловьев В. В. и др. Нарушения сократительной функции сердца при инфаркте миокарда и применение с терапевтической целью кофакторов синтеза и предшественников нуклеиновых кислот. Кардиология, 1967, 1, 3.

Маслюк В. И., Погосян Л. А. Устранение токсического эффекта сердечных гликозидов унитиолом. Сов. мед., 1964, 11, 89.

Меерсон Ф. З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. М. — Берлин, 1968.

Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., Погосян Л. А. и др. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов. Л., 1968.

Меерсон Ф. З., Садовская Л. Ю., Погосян Л. А. О роли блокирования сульфгидрильных групп в механизме действия сердечных гликозидов. Доклады АН СССР, 1963, 50, 5, 702.

Мерзон Р. А. Влияние препаратов наперстянки на некоторые функции печени. Врач. дело, 1968, 7, 30.

Москвин Н. А. Сопоставление фаз сердечного цикла при лечении наперстянкой. В кн.: Новые материалы по сердечно-сосудистой патологии. М. — Л., 1959, с. 403.

Остапюк Ф. Е. Эффективность применения сердечных гликозидов в сочетании с хлористым калием. В кн.: Вопросы сердечно-сосудистой патологии. М., 1963, с. 47.

Островская В. И. Клиническое значение анализа продолжительности фаз систолы у больных с недостаточностью кровообращения под влиянием острых нагрузок строфантином. Кардиология, 1963, 3, 70.

Пеликан Е. В. Опыт приложения современных физико-химических исследований к учению о ядах. СПб., 1855.

Провоторова П. П. К вопросу о действии конваллатоксина при экспериментальном инфаркте миокарда. В кн.: Материалы 8-й Всесоюзной конференции фармакологов. Тезисы докл. Тбилиси, 1960, с. 112.

Савицкий Н. Н. Основные принципы лечения хронической недостаточности кровообращения. В кн.: Профилактика и лечение коронарной и сердечной недостаточности. Л., 1967, с. 143.

Саратиков А. С., Алексеева Л. П. Влияние камфоры и строфантина на сердечно-сосудистую систему. Фармакол. и токсикол., 1963, 5, 584.

Сигал А. М. Наперстянка и ее терапевтическое применение. М. — Л., 1956.

Сигал А. М. Ритмы сердечной деятельности и их нарушения. М., 1958.

Слуцкий М. Е. Эуфиллин. М., 1960.

Слуцкий М. Е. Клинические показатели насыщения организма сердечными гликозидами. В кн.: Клиника и лечение сердечной недостаточности. М., 1964, с. 10.

Слуцкий М. Е., Высокий Ф. Ф. Полезна или вредна профилактическая дигитализация. Клин. мед., 1965, 5, 93.

Слуцкий М. Е., Высокий Ф. Ф., Хвойницкая И. Л. Влияние препаратов наперстянки на венечные сосуды больных с коронарной недостаточностью. Тер. арх., 1966, 12, 42.

Слуцкий М. Е. Терапевтическая тактика в неотложных случаях сердечной недостаточности при подозрении на интоксикацию препаратами наперстянки. Сов. мед., 1966, 1, 98.

Слуцкий М. Е., Вотчал Б. Е. Количественная сторона терапии сердечными гликозидами. Вестн. АМН СССР, 1967, 4, 57.

Смоленский В. С., Кун И. С., Островская В. И., Мазель Г. С. Об отрицательном влиянии строфантина на сердечную мышцу больных острым крупноочаговым и трансмуральным инфарктом миокарда. Сов. мед., 1968, 7, 73.

Соболева А. В. Изменения электрокардиограммы при лечении наперстянкой. Клин. мед., 1949, 3, 68.

Соколов Е. И. Электролитный обмен миокарда при сердечной недостаточности. Тер. арх., 1966, 12, 61.

Стражеско Н. Д. Строфантин как сердечное средство. Киев, 1910.

Тареев Е. М. Коллагенозы. М., 1965.

Шелагуров А. А., Трушинский В. К. Сердечная недостаточность при остром инфаркте миокарда и анализ результатов ее лечения. В кн.: Профилактика и лечение коронарной и сердечной недостаточности. Л., 1967, с. 178.

Чазов Е. И. Патогенетическое обоснование терапии острой сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда. В кн.: Профилактика и лечение коронарной и сердечной недостаточности. Л., 1967, с. 176.

Черкес А. И. Сердечные средства как регуляторы трофических процессов в сердечной мышце. Врач. дело, 1949, 12, 1101.

Янушкевичус З. И. Нарушения ритма сердца, вызванные сердечными гликозидами. В кн.: Лечебное применение сердечных гликозидов (материалы венгеро-советской конференции). М., 1970, с. 69.

Askey J. M. Digitalis in acute myocardial infarction. J.A.M.A., 1951, 146, 1008.

Augsberger A. Quantitatives zur Therapie mit Herzglikosiden, Klin. Wschr., 1954, 32, 945.

Bacaner M. The occurence of a repid ventriculare rate during atrial fibrillation as a paradoxical manifestation of digitalis intoxication. Am. Heart J., 1958, 56, 685.

Baker S. P. Is digitalis necessary in the geriatric cardiac patient? Circulation, 1965, 32, 4. Suppl. 2. 1.

Batterman R. C., de Graff A. C. Comparative study of the use of the purified digitalis glycosides, digoxin, digitoxin, and lanatoside C, for the management of ambulatory patients with congestive heart failure. Am. Heart J., 1947, 34, 663.

Batterman R. C., Gutner J. B. Hitherto undescribed neurological manifestation of digitalis toxicity. Am. Heart J., 1948, 36, 582.
Baumgarten G. Die herzwirksamen Glykoside. Leipzig, 1963.
Becker D. J., Nonkin P. M., Bennett L. D. et al. Effect of isoproterenol in digitalis cardiotoxicity. Am. J. Cardiol., 1962, 10, 242.
Beers R., Regan W., Jensen J. The effect of digitoxin on the V leads. Am. Heart J., 1951, 41, 115.
Benchimol A., Palmero H. A. et al. Influence of digitalization on the contribution of atrial systole to the cardiac dynamics at a fixed ventricular rate. Circulation, 1965, 32, 84.
Berglund E., Widimsky J., Malmberg R. Lack of effect of digitalis in patients with pulmonary disease with and without heart failure. Am. J. Cardiol., 1963, 11, 447.
Bickel G., Plattner H., Edelstein H. Intoxication digitalique massive terminee par la guerison. Arch. Mal. Coeur, 1951, 44, 61.
Bing R. I., Daley R. Behavior of myocardium in health and disease as studied by coronary sinus catheterization. Am. J. Med., 1951, 10, 711.
Bing R. I., Maraist F. M., Damman I. F. Ir. et al. Effect of strophantus on coronary blood flow and cardiac oxygen consumption of normal and failing human hearts. Circulation, 1950, 2, 513.
Bloomfield R. A., Rapoport B., Milnor J. P. et al. The effects of the cardiac glycosides. Upon the dynamics of the circulation in congestive heart. failure. J. clin. Invest., 1948, 27, 588.
Blumberger K. Einflüss der Digitalisstoffe auf die Herzdynamik. В кн.: Herzinsuffizienz und Digitaliswirkungen. Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1959, s. 137.
Bodo R. The effect of the «heart tonic» and other drugs upon the heart-tone and coronary circulation. J. Physiol. (Lond.), 1927—1928, 64, 365.
Borduas J. L., Rakita L., Kennamer R., Prinzmetal M. Studies on the mechanism of ventricular activity. XIV. Clinical and experimental studies of accelerated auriculoventricular conduction. Circulation, 1955, 11, 69.
Bond G. S. Effect of various agents on the blood flow through the coronary arteries and veins. J. exp. Med., 1910, 12, 575.
Boyer N. H. Digitalis in acute myocardial infarction. New Engl. J. Med., 1955, 252, 536.
Braunwald E., Bloodwell R. D. et al. Studies on digitalis: IV. Observations in man on the effects of digitalis on preparations on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance. J. clin. Invest, 1961, 40, 52.
Braunwald E., Brockenbrough E. C., Frye R. L. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis. Circulation, 1962, 26, 166.
Brill I. C., Brugner P. R., David N. A. Acetyl-Digitoxin (acylanid). Ann. intern. Med., 1956, 44, 707.
Büchner F. Hernzmuskelnekrosen durch hohe Dosen von Digitalisglycosiden. Arch. exp. Path. Pharmak., 1934, 176, 59.
Burch G. E., Ray C. I., Cronvich J. A. Certain mechanical peculiarities of the human cardiac pump in normal and diseased states. Circulation, 1952, 5, 504.
Burrell Z. L., Coggins R. P. Ventricular fibrillation following the administration of acetylstrophanthidin. Am. Heart J., 1953, 46, 309.

Cahill K. M. Digitalis as a diuretic. Lancet, 1962, 2, 7253, 445.
Cherbakoff A., Toyama S., Hamilton W. F. et al. Relation between coronary sinus plasma potassium and cardiac arrhythmia. Circulat. Res., 1957, 5, 517.
Chung E. K. Digitalis intoxication. Amsterdam, 1969.
Church G., Marriott H. J. L. Digitalis delirium. A report on three cases. Circulation, 1959, 20, 549.
Church G., Schamroth L. et al. Deliberate digitalis intoxication: a comparison of the toxic effects of four glycoside preparations. Ann. intern. Med., 1962, 57, 946.
Clarke N. E., Mosher R. E. The water and electrolite content of human heart in congestive heart failure with and without digitalization. Circulation, 1952, 5, 907.
Cooper Th., Willman V. L., Zafiracopoulos P., Hanlon C. R. Effect of prophylactic digitalization on myocardial function after elective cardiac arrest. Ann. Surg., 1960, 151, 17.
Corday E., Skelton R. B. T. The use of citrate salts for testing digitalis-induced cardiac arrhythmias in the experimental animal. Am. Heart J., 1964, 67, 237.
Craig L. C., Lown B., Levine S. A. Resistance and sensitivity to digitalis. J.A.M.A., 1958, 166, 2139.
Cushny A. R. The action and use in medicine of digitalis and its allies. London, 1925.
Dall J. L. Digitalis intoxication in elderly patients. Lancet, 1965, 1, 194.
Даниелополу А. Грудная жаба (патогенез и терапия). Пер. с франц. Л., 1927.
Danowski T. S. Transfer of potassium across human blood cell membrane. J. biol. Chem., 1941, 139, 693.
De Graff A. C., Batterman R. C., Rose O. A. Digitoxin. J.A.M.A., 1948, 138, 475.
Delman A. J., Stein E. Atrial flutter secondary to digitalis toxicity (report of three cases and review of the literature). Circulation, 1964, 29, 593.
Dick H. L., McCawley E. L., Fischer W. A. Reserpine-digitalis toxicity. Arch. intern. Med., 1962, 109, 503.
Dock W., Tainter M. L. The circulatory changes after full therapeutic doses of digitalis, with a critical discussion of views on cardiac output. J. clin. Invest., 1930, 8, 467.
Doherty J. E., Flanigan W. J. et al. Studies with tritiated digoxin in anephric human subjects. Circulation, 1967, 35, 298.
Donoso E., Stein W. G., Schloff L. et al. Effect of digitalis in compensated and decompensated patients with internal cardiac pacemakert (P). Circulation, 1965, 32, 4, Suppl 2, 77.
Dreifus L. S., McKnigth E. H., Katz M., Likoff W. Digitalis intolerance. Geriatrics, 1963, 18, 494.
Drill V. A., Riegel B. Rec. Progr. Hormone Res., 1958, 14, 29. (Цит. по Cahill, 1962).
Edens E. Die Krankheiten des Herzens und der Gefässer. Berlin, 1929.
Eichna L., Farber S. J. clin. Invest., 1951, 30, 1250. (Цит. по Cahill, 1962).
Eichna L. W., Taube H. The effect of intravenously administered digoxin and ouabain on the systemic venous pressure of patients with congestive heart failure. Am. Heart J., 1944, 27, 641.

Enselberg Ch. D., Simmons H. G., Mintz A. A. The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. Am. Heart J., 1950, 39, 703.
Epinger H., Hess D. Versuch über die Einwirkung von Arzneimitteln auf über lebende Coronargefässe. Z. exp. Path. Ther., 1909, 5, 622.
Erickson E. W., Fahr G. E. The effect of lanatoside C upon the physiologic state of organically diseased hearts before symptoms and signs of heart failure appear. Am. Heart J., 1945, 29, 348.
Fenn G. K., Gilbert N. C. Anginal pain as a result of digitalis administration. J.A.M.A., 1932, 98, 99.
Fenn W. O. Deposition of potassium and phosphate with glycogen in the rat livers. J. biol. Chem., 1939, 128, 297.
Ferrer M. I., Bradley S. E., Wheeler H. O. et al. The effect of digoxin in the splanchnic circulation in ventricular failure. Circulation, 1965, 32, 524.
Ferrer M. I., Harvey R. M., Cathcart R. T. et al. Some effects of digoxin upon heart and circulation in man: digoxin in chronic cor pulmonale. Circulation, 1950, 1, 161.
Fisch Ch., Knoebel S. B. Recognition and therapy of digitalis toxicity. Progr. Cardiovasc. Dis., 1970, 13, 71.
Fischberg A. M. Heart failure. Philadelphia, 1937.
Fischer C. S., Sjoerdsma A., Johnson R. The Tissue distribution and excretion of radioactive digitoxin: studies of normal rats and cats, and rats with dietary induced myocardial lesions. Circulation, 1952, 5, 496.
Fletcher E., Brennan C. F. Digitalis and intractable heart failure. Brit. Heart J., 1958, 20, 204.
Frank A., Kindermann G. Klinischer Beitrag zur Digitalis — Intoxikation. Z. Kreisl.-Forsch., 1962, 51, 83.
Freidberg Ch. K., Cohn L. J., Donoso E. Arrhythmias following external directcurrent shock. Circulation, 1965, 32, 4, Suppl. 2, 89.
Frye R. L., Braunwald E. Studies on digitalis. III. The influence of triiodothyronine on digitalis requirements. Circulation, 1961, 23, 376.
Gazes P. C., Holmes C. R., Moseley V., Pratt-Thomas H. R. Acute hemorrhage and necrosis of the intestines associated with digitalization. Circulation, 1961, 23, 358.
Geiger A. J., Blaney L. F., Druckemiller W. H. A quantitative electrocardiographic study of digitalization. Am. Heart J., 1941, 22, 230.
Gettes L. S., Surawicz B. Long-term prevention of paroxysmal arrhythmias with propranolol therapy. Am. J. med. Sci., 1967, 254, 257.
Gilbert D. R., Cuddy R. P. Digitalis intoxication following conversion to sinus rhythm. Circulation, 1965, 32, 58.
Gilbert N. C., Fenn G. K. Effect of digitalis on the coronary flow. Arch. intern. Med., 1932, 50, 668.
Gillespie H. K., Danouski T. S., Leinberger M. H. Electrolyte changes during glucose tolerance test. Proc. 24-th. Meeting Soc. Ped. Res., 1954, p. 59.
Gillmann H., Grosse-Brockhoff F. Die Therapie mit Herzglykosiden Richtlinien und Fehlermöglichkeiten. Dtsch. med. Wschr., 1963, 88, 1.
Ginsberg A. M., Stoland O. O., Siler K. A. Studies on coronary circulation. VI. The effect of some members of the digitalis group on the coronary circulation. Am. Heart J., 1938, 16, 663.

Gold H., Cattell M., Otto H. L. et al. A method of bio-assay of digitalis in humans. J. Pharmacol. exp. Ther., 1942, 75, 196.
Gold H., Otto H., Kwit N. T., Satchwell H. Does digitalis influence course of cardiac pain? Study of 120 selected cases of angina pectoris. J.A.M.A., 1938, 110, 859.
Gold M. A. Acetyldigitoxin in clinical practice. Arch. intern. Med., 1957, 100, 209.
Gopalan C., Venkatachalam P. S., Srikantia S. G. Body composition in nutritional edema. Metabolism, 1953, 2, 335.
Gordon M. S., Brown A. L. Myofibrillar adenosine triphosphatase activity of human heart tissue in congestive failure: effects of ouabain and calcium. Circulation Res., 1966, 18, 534.
Gracey D. R., Brandforbrener M. The effect of lanatoside C on coronary vascular resistance. Am. Heart J., 1963, 66, 88.
Greenman L., Danowski T. S., Weigand F. A. et al. Cortisone therapy of initial attacks of rheumatic carditis laboratory findings. Am. J. Dis. Child., 1955, 89, 442.
Harris A. S., Bisteni A. et al. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia: potassium a major excitant. Schience, 1954, 119, 200.
Hatcher R. The persistence of action of the digitalis. Arch. intern. Med., 1912, 10, 268.
Helfant R. H., Scherlag B. J., Damato A. N. Diphenylhydantoin prevention of arrhythmias in the digitalis-sensitized dog after direct — current cardioversion. Circulation, 1968, 37, 424.
Hernandez A., Goldring D. Prophylactic digitalization. Circulation, 1965, 32, 4, Suppl. 2, 112.
Hernandez A. Goldring D. Prophylactic digitalization. Circulation, 1965, 32, 4, Suppl. 2, 112.
Hill A. V. Heat of shortening and dynamic constants of muscle. Proc. roy. Soc. Med. London, 1938, Ser. B, 126, 136
Holland W. C. Jon distribution and myocardial metabolism as affected by cardiac glycosides. Circulat. Res., 1964, 15, 5, Suppl., 85.
Horsley A. W., Eckstein J. W. The effect of acetyl strophanthidin on peripheral venous tone in man. J. Lab. clin. Med., 1959, 54, 826.
Huchard H. Traite clinique des malandies du coeur et de l'aorte. Paris, 1899.
Huxley A. F. Muscle structure and theories of contraction. Progr. Biophys. Chem., 1957, 7, 257.
Iseri L. T., Alexander C., McCaughey R. S. et al. Water and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. Am. Heart J., 1952, 43, 215.
Iseri L. T., Boyle A. J., Myers G. B. Fluid and electrolyte balance during recovery from hig-output heart failure due to beri-beri. Circulation, 1954, 9, 247.
Jahrmärker H. Die Spätprognose der Digitalis — therapie. J. Internist, 1964, 5, 341.
James T. N., Nadeau R. A. The chronotropic effect of digitalis studied by direct perfusion of the sinus node. J. Pharmacol. exp. Ther., 1963, 139, 42.
Kahler R. L., Thompson R. H., Buskirk E. R. et al. Studies on digitalis. VI. Reduction of the oxygen debt after exercise with digoxin in cardiac patients without heart failure. Circulation, 1963, 27, 397.

Kako K., Bing R. J. Contractility of actomycsin bands prepared from normal and failing human hearts. J. clin. Invest., 1958, 37, 465.
Katz A. M. Contractile proteins of the heart. Physiol. Rev., 1970, 50, 63.
Kawai Ch., Hultgren H. N. The effect of digitalis upon the exercise electrocardiogram. Am. Heart J., 1964, 68, 409.
Kay C. F. Clinical use of digitalis preparations. Circulation, 1955, 12, 116.
Kelly H. G., Bayliss R. I. S. Influence of heart rate on cardiac output. Studies with digoxin and atropine. Lancet, 1949, 2, 1071.
Kim Y. S., Aviado D. M. Digitalis and pulmonary circulation. Am. Heart J., 1961, 62, 680.
Kittle C. F., Crockett J. E. The etiology and prevention of atrial fibrillation after mitral valvotomy. J. thoracardiovasc. Surg., 1959, 38, 353.
Kleiger R., Lown B. Cardioversion and digitalis. II. Clinical studies. Circulation, 1966, 33, 878.
König K., Reindell H., Hoffmann G., Achtermann R. Zur Frage der Glykosid — Therapie bei der latenten Herzinsuffizienz (Belastungsinsuffizienz) unter besonderer Berücksichtigung des Alterscherzens. Arch. Kreislauff., 1964, 43, 86.
Kountz W. B., Smith J. R. The flow of blood in the coronary arteries in pathological hearts. J. clin. Invest., 1938, 17, 147.
Kuschinsky K., Lüllmann H., van Zwieten P. A. A comparison of the accumulation and release of ^{3}H-ouabain and ^{3}H-digitoxin by guinea — pig heart muscle. Brit. J. Pharmacol., 1968, 32, 598.
Laurence D. R. Clinical pharmacology. London, 1966.
Lauterbach F. Enterale Resorption, biliäre Ausscheidung und enterohepaischer Kreislauf von Herzglykosiden bei der Ratte. Naunyn-Smiedebergs. Arch. exp. Path. Pharmak., 1964, 247, 391.
Lepeschkin E. Zur Anwendung der Differenzanalyse des Elektrokardiogramms an Ableitungen von der Körperoberfläche. Z. Kreis-Forsch., 1950, 39, 577.
Lepeschkin E. Das Elektrokardiogramm. Ein Handbuch für Theorie und praxis, 1957.
Levy R. L., Bruenn H. G., Willams N. E. The modifying action of certain drugs (aminophyllin, nitrites, digitalis) upon the effects of induced anoxemia in patients with coronary insufficiency. Am. Heart J., 1940, 19, 639.
Lindner E., Katz L. N. Further observations on the action of drugs on the caliber coronary vessels. Papaverine hydrochloride, digitalis derivatives, aminophyllin, caffein, glucose, calcium gluconate and metrazol. J. Pharmacol. exp. Ther., 1941, 72, 306.
Loubatieres A., Sassine A., Bouyard P. Modifications par l'heparien des effects toxiques de l'ouabaine in vivo. Compt. rend. Soc. de biol., 1963, 157, 340.
Lown B., Levine S. Current concepts in digitalis therapy. Boston, 1954.
Lown B., Wittenberg S. Cardioversion and digitalis. III. Effect of change in serum potassium concentration. Am. J. Cardiol., 1968, 21, 513.
Lown B., Ehrlich L. et al. Effect of digitals in patients receiving reserpine. Circulation, 1961, 24, 1185.

Lüllmann H., Weber R., van Zureten P. A. (цит. по Kuschinsky et al., 1968).
Lyon A. F., De Graff A. C. Reappraisal of digitalis. Part I. Digitalis action at the cellular level. Am. Heart J., 1966, 72, 414.
Macht D. I. The action of drugs on the isolated pulmonary artery. J. Pharmacol. exp. Ther., 1914, 6, 13.
Malamos B., Avramidis A., Darsinos J. «Paradoxic» re-establishment of normal conduction by digitalis in A-V block. Am. J. Cardiol., 1963, 12, 414.
McMichael J. Cardiotonics and diuretics in human heart failure. J. Chron. Dis., 1959, 9, 602.
McMichael, Scharpey-Schafer E. P. The action of intravenous digoxin in man. Quart. J. Med., 1944, 13, 123.
McMillan T. M., Bellet S. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Philadelphia, 1950.
Mason D. T., Braunwald E. Studies on Digitalis. IX. Effects of ouabain on the non-failing human heart. J. clin. Invest., 1963, 42, 1105.
Mason D. T., Braunwald E. Studies on Digitalis. X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. J. clin. Invest., 1964, 43, 532.
Maxwell G. M., Elliott R. B., Robertson E. The effect of Na_3 EDTA induced hypocalcemia upon the general and coronary hemodynamics of the intact animal. Am. Heart. J., 1963, 66, 82.
Meyer F. Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Koronargefässe des lebenden Tieres. Anat. Physiol., 1912, 13, 233.
Miyahara M. Studies on actomyosin of heart muscle. Japan. Circulation J., 1962, 26, 8.
Momma K., Linde L. M., Goldberg S. J., Takahashi et al. Effects of Cardiac glycosides on the abnormal pulmonary circulation of the dog. Am. Heart J., 1970, 79, 80.
Movitt E. R. Digitalis and other cardiotonic drugs. New York, 1946.
Mudge G. H., Vislocky R. Electrolyte changes in human striated muscle in acidosis and alkalosis. J. clin. Invest., 1949, 28, 482.
Muller P. Digitalisüberempfindlichkeit und Digitalisresistenz. Schweiz. med. Wschr., 1963, 93, 1038.
Murphy G. W., Schreiner B. F., Bleakley P. L. et al. Left ventricular performance following digitalization in patients with and without heart failure. Circulation, 1964, 30, 358.
Nalbandian R. M., Gordon S. et al. A new, quantitative digitalis tolerance test based upon the synergism of calcium and digitalis. Am. J. med. Sci., 1957, 233, 503.
Nguyen The Minh. Le traitement de l'intoxication digitalique par l'EDTA Na_2. Press Medicale, 1963, 71, 2385.
Okita G. T. Studies with radioactive digitalis. J. Am. Geria Soc., 1957, 5, 163.
Okita G. T., Talso P. J., Curry J. H. et al. Metabolic rate of radioactive digitoxin in human subjects. J. Pharmacol., exp. Ther., 1955, 115, 371.
(Plotz M.) Плоц М. Коронарная болезнь. М., 1961. Пер. англ.
(Raab W.) Рааб В. Адренергическо-холинергическая регуляция обмена веществ и функций сердца. В кн.: Достижения кардиологии. Пер. с англ. и нем. М., 1959, с. 67.

Rapaport E., Weisbart M. H., Levine M. The splanchnic blood volume in congestive heart failure. Circulation, 1958, 18, 581.
Rein H. Naturwissenschaften 1949, 36, 233. (цит. по Baumgarten, 1963).
Rodensky P. L., Wasserman F. The possible role of sex in digitalis tolerance. Am. Heart J., 1964, 68, 325.
Rodman Th., Gorczica C. A., Pastor B. H. The effect of digitalis on the cardiac output of the normal heart at rest and during exercise. Ann. Intern. Med., 1961, 55, 620.
Romberg E. Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe. Stuttgart, 1925.
Rosner S. W. Atrial tachysystole with block. Circulation, 1964, 29, 4 supp., 614.
Rothlin E., Schoelly O. Einfluss herzwirksamer Glykoside auf die Atmung des Herzens, gemessen mit der Warburg — Apparatur. Helv. physiol. Acta, 1950, 8, C 69.
Rudolf A. M., Auld P. A. M. Physical factors affecting normal and serotonin-constricted pulmonary vessels. Am. J. Physiol., 1960, 198, 864.
Russell R. P., Carliner N. H., Yardley J. H. Small bowel ulcerations associated with entericcoated potassium chloride. Circulation, 1965, 184; Suppl. II, 31.
Sakai S., Saneyoshi S. Über die Wirkung einiger Herzmittel auf die Koronargefässe (Strophantin, Coffein, Diuretin). Arch. exp. Path. Pharmak., 1914—1915, 78, 331.
Sanazaro P. J. Acetyldigitoxin in therapy of ambulatory patients with congestive heart failure. J.A.M.A., 1957, 164, 743.
Sarre H., Meilinger J. Vergleich der Wirkung von Strophanthin und Digilanid auf die Dynamik des insuffizienten Herzens. Dtsch. Arch. klin. Med., 1941, 188, 258.
Schafer H. M., Witham A., Burns J. H. Digitalis tolerance and effect of acetil-strophantidin upon serum potassium of dogs with acidosis and uremia. Am. Heart J., 1960, 60, 388.
Schatzmann H., Windhager E., Solomon A. Single proximal tubules of the necturus kidney. II. Effect of 2,4-dinitrophenol and ouabain on water reabsorption. Am. J. Physiol., 1958, 195, 570.
Schellong F., Stetzer A. Dtsch. med. Wschr., 1936, 62, 1785 (цит. по Lepeschkin, 1957).
Scherf D., Boyd L. J. Cardiovascular diseases. London, 1943.
Schmiedeberg O. Arch. exp. Path. Pharmakol, 1875, 3, 16 (цит. по Baumgarten, 1963).
Schnitker M. A., Levine S. A. Presence of digitalis in body fluids of digitalized patients. Arch. intern. Med., 1937, 60, 240.
Schrager M. W. Digitalis intoxication. Arch. intern. Med., 1957, 100, 881.
Schwartz W. B., Relman A. S. Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. J. clin. Invest., 1953, 32, 258.
Seller R. H., Cangiano J., Kim K. E. et al. Digitalis toxicity and hypomagnesemia. Am. Heart J. ,1970, 79, 57.
Selzer A., Walter R. M. Adequacy of preoperative digitalis therapy in controlling ventricular rate in postoperative atrial fibrillation. Circulation, 1966, 34, 119.
Soffer A. Digitalis intoxication, reserpine and double tachycardia. J.A.M.A., 1965, 191, 777.

Soffer A., Tobiara T., Sayman A. Myocardial responses to chelation. Brit. Heart J., 1961, 23, 690.

Sonnenblick E. Z. Force-velocity relations in mammalian heart muscle. Am. J. Physiol., 1962, 202, 931.

Sonnenblick E. H., Williams J. F., Glick G. et al. Studies on digitalis: XV. Effects of cardiac glycosides on myocardial force-velocity relations in the nonfailing human heart. Circulation, 1966, 34, 532.

Stead E. A., Jr., *Warren J. V., Brannon E. S.* Effect of lanatoside C on the circulation of patients with congestive failure. Arch. intern. Med., 1948, 81, 282.

St. George S., Naegele C. F., French F. S. et al. A quantitative study of the digitoxin content of edema fluids. J. Clin. Invest., 1953, 32, 1222.

Stock J. P. P. Beta adrenergic bloking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. Am. J. Cardiol., 1966, 18, 444.

Szekely P., Wynne N. A. Effect of caclium chelation on digitalisinduced cardiac arrhythmias. Brit. Heart J., 1963, 25, 589.

(Szent-Györgyi A.) Сент-Дьерди А. Общие взгляды на химию мышечного сокращения. В кн.: Достижения кардиологии. Пер. с англ. и нем. М., 1959, с. 20.

Tarail R., Elkinton J. R. Potassium deficiency and role of kidney in its production. J. clin. Invest., 1949, 28, 99.

Von Capeller D., Stern T. N. Acetyl strophanthidin used as a measure to evaluate status of digitalization. Am. Heart J., 1958, 55, 8.

Von Capeller D., Copeland G. D., Stern T. N. Digitalis intoxication: a clinica report of 148 cases. Ann. intern. Med., 1959, 50, 869.

Wegria R. Pharmacology of coronary circulation. Pharmacol. Rev., 1951, 3, 197.

Weissler A. M., Gamel W. G., Grode H. E. et al. The effect of digitalis on ventricular ejection in normal human subjects. Circulation, 1964, 29, 721.

Weissler A. M., Schoenfeld C. D., Harris W. S. Cardiac response to digitalis in heart failure. Circulation, 1967, Suppl. II, 266, 35.

Wilbrandt W. Zur Frage der Beziehungen wischen Digitalis- und Kalziumwirkungen. Wien. med. Wschr., 1958, 180, 809.

Willman V. L., Cooper Th., Hanlon C. R. Prophylactic and therapeutic use of digitalis in open-heart operations. Arch. Surg., 1960, 80, 860.

Withering W. An occount of the foxglove and some of its Medical uses with practical remarcs on dropsy and other diseases. London, 1785.

Wollenberger A. Respiratory aktivity in vitro of cardiac muscle of ouabanized dogs. Red. Proc., 1949, 8, 348.

Young R. C., Nachman B. L., Horowitz H. I. Thrombocytopenia due to digitoxin. Am. J. Med., 1966, 41, 605.

Zwillinger L. Über die Magnesiumwirkung auf das Herz. Klin. Wschr., 1935, 14, 1429.

Votchal B. E., Slutsky M. E.

THE CARDIAC GLUCOSIDE

This monograph describes the achievements of clinical pharmacology and pharmacotherapy with cardiac glucosides that are very important in treatment of insufficiency of blood circulation. It presents data showing the effect of cardiac glucosides on the healthy and «insufficient» heart as well as on the regional blood stream especially, coronary one. Inotropic effect of the intimate mechanism on the myocardium is analysed in the book. Consideration is given to a problem of optimum dosage of cardiac glucosides. New quantitave notions (maximum effect dose, coefficient of daily elimination etc.) allow to improve treatment and evade an error ehich can be made during changing one medicine by the other.

The clinical and instrumental criterions of the digitalisation level discussed in the book, are very important chiefly in urgent cases of cardiac insufficiency. The authors consider the causes of rasing sensitiveness to the toxic effects of cardiac glucoside as well as other problems of clinic, diagnosis, prophylaxis and treatment of intoxication with digitalis. One chapter of the book is devoted to principles and methods of comparative estimation of cardiac glucosides. Authors proposed method of clinical standartization allowed to get information about basic quantitative parameters of new medicines on the small number of patients.

The book is intended for therapeutists, pediatrists, infectionists, surgeons and pharmacologists.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Вотчал Борис Евгеньевич, **Слуцкий Марк Ефимович**

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Редактор *В. Г. Кукес*. Художественный редактор *Л. С. Бирюкова*.
Корректор *Л. В. Петрова*. Техн. редактор *Н. С. Кузьмина*.
Переплет художника *В. С. Сергеевой*.

Сдано в набор 5/III 1973 г. Подписано к печати 18/V 1973 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂=6,25 печ. л. (условных 10,50 л.) 11,37 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 30 000 экз. Т-07936. МН-74. Цена 89 коп.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Заказ 1598. Московская типография № 11 «Союзполиграфпрома» при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.